

# ไทยเภัชชยนิพนธ์

ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

Thai Journal of Pharmacy (CPE)

ปีที่ 7 เดือน มกราคม- ธันวาคม 2555

## ไทยเภัชชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่บทความวิชาการ สำหรับการศึกษานานาชาติของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ เพื่อให้ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการ

## ที่ปรึกษา

เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จันทนา เวสพันธ์

ผู้ออกแบบปก : นายจักรี ภาวภิรมย์

ปีที่พิมพ์ : 2555

สถานที่พิมพ์ : โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม

เจ้าของ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์

อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรศัพท์ 0-3424-4462 โทรสาร 0-3424-4462

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

ISSN 1686-9540

## กองบรรณาธิการ

✧ คณะกรรมการจัดการระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์และการเรียนรู้ตลอดชีวิต  
ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ.2554-2555

1. เกสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ระพีพรรณ ฉลองสุข
2. เกสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตีมา ลิ้มมัทวาภิรัตน์
3. เกสัชกรหญิง อาจารย์ ชนิสรา ลือวิพันธ์
4. เกสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐวัฒน์ ญัฐพลวัฒน์
5. เกสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. นันทลักษณ์ สถาพรนานนท์
6. เกสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปัทมวรรณ เผือกผ่อง
7. เกสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันดี ญาณไพศาล
8. เกสัชกร อาจารย์ วรุณี อ่อนเอี่ยม
9. เกสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สิริพรรณ ลิ้มศิริชัยกุล

# สารบัญ

	หน้า
<b>การสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง</b> <b>Herbal Extraction by Pressurized Liquid Extraction (PLE)</b> เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตีมา ลี้มัททวาริรัตน์ เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลี้มัททวาริรัตน์	1
<b>ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (Medication non adherence)</b> เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. นันทลักษณ์ สถาพรนานนท์	23
<b>ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม</b> <b>Anti-inflammatory of Ginseng</b> เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญพรรณ เวชวิทย์ขลัง	41
<b>การเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืชด้วยการเติมสารต้านออกซิเดชัน</b> <b>Chemical Stability Enhancement of Vegetable Oils</b> <b>By Addition of Antioxidants</b> เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตีมา ลี้มัททวาริรัตน์ เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลี้มัททวาริรัตน์	57
<b>ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนิน</b> <b>ชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อการรักษาอาการนอนไม่หลับ (The Efficacy and Safety</b> <b>of Prolonged-release Melatonin Tablets for Insomnia Treatment)</b> เภสัชกร ชาวลิต มณฑล	73
<b>องค์ประกอบทางเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ และการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ของน้ำมันพืช</b> <b>Chemical constituents, Biological Activities, and Medical Applications of</b> <b>Vegetable Oils</b> เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตีมา ลี้มัททวาริรัตน์ เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลี้มัททวาริรัตน์	89

## สารบัญ

	หน้า
ศักยภาพของพืชสมุนไพรไทยกับภาวะสมองเสื่อม	107
<b>Potential of Thai Medicinal Plants against Dementia</b> เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชาญชัย สาดแสงจันทร์	
ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา: อาการแทรกซ้อนหลังจากการรักษา ด้วยยายับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นระยะเวลานาน <b>(Rebound Acid Hypersecretion: the Complication after Long-term Treatment with Proton Pump Inhibitors)</b> เภสัชกร เซาวลิต มณฑล	133
เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม <b>Ion exchange fibers and their pharmaceutical application</b> เภสัชกร ทศพล นิจอพันธ์ เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. ปราณิต โอปณะโสภิต	149
กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการไทยไภษัชยนิพนธ์	166
การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม	175
คำแนะนำสำหรับการส่งบทความ	177
ใบนำส่งบทความเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ลงวารสาร	181
ใบสมัครการเป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์	182



วารสาร ไทยเภัชขณินพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง

### Herbal Extraction by Pressurized Liquid Extraction (PLE)

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาทิรัตน์<sup>1</sup>

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิรัตน์<sup>2</sup>

ภาควิชาเภสัชเคมี<sup>1</sup> และ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม<sup>2</sup>

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1207-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 30 กรกฎาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 30 กรกฎาคม 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบวิธีการสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบข้อดีและข้อเสียของการสกัดด้วยของไหลความดันสูง
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้งานด้านการสกัดได้อย่างเหมาะสม

#### บทคัดย่อ

การสกัดด้วยของไหลความดันสูง (pressurized liquid extraction, PLE) เป็นเทคนิคการสกัดที่ใช้ความดันและอุณหภูมิสูงเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัด เทคนิคนี้สามารถลดปริมาณตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งเป็นพิษต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม มีความสะดวก รวดเร็ว สามารถนำมาประยุกต์ใช้เตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพร เพื่อใช้เตรียมเป็นโภชนเภสัชภัณฑ์ (nutraceuticals) และใช้เตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพรสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการสกัดด้วยเทคนิค PLE ได้แก่ อุณหภูมิ ความดัน ตัวทำละลาย และความชื้นของพืชสมุนไพร เป็นต้น ซึ่งจะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

**คำสำคัญ** การสกัดด้วยของไหลความดันสูง การสกัดพืชสมุนไพร ตัวทำละลายอินทรีย์

Pressurized liquid extraction herbal extraction organic solvent

## บทนำ

การสกัดพืชสมุนไพร (herbal extraction) ทำได้หลายวิธี เช่น การสกัดแบบซอกท์เลต (Soxhlet extraction) การสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (sonication) การกลั่นด้วยไอน้ำ (steam distillation) และการสกัดของแข็งด้วยของเหลว (solid-liquid extraction) เป็นต้น<sup>1</sup> วิธีเหล่านี้มีความสามารถในการทำซ้ำ (reproducibility) ค่อนข้างต่ำ ใช้ระยะเวลาในการสกัดนาน รวมถึงต้องใช้พืชสมุนไพร ตัวดูดซับ (sorbent) และตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) ในปริมาณมากด้วย จึงส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการสกัดสูงขึ้นและก่อให้เกิดปัญหาในการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในปริมาณมากยังเป็นการทำลายสิ่งแวดล้อมและเป็นอันตรายต่อสุขภาพของมนุษย์อีกด้วย การสกัดแบบดั้งเดิมจะได้สารสกัดหยาบ (crude extract) ที่มีองค์ประกอบทางเคมีที่ซับซ้อนมากจึงต้องเพิ่มขั้นตอนการเตรียมสารสกัดหยาบให้สะอาดขึ้น (clean-up) ก่อนทำการวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีต่อไป ยิ่งไปกว่านั้นการสกัดสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioactive compound) ด้วยวิธีการสกัดแบบดั้งเดิม เช่น การสกัดแบบซอกท์เลตที่ใช้ความร้อนเป็นระยะเวลาอันยาวนานจะมีผลทำลายสารที่ไม่ทนความร้อน (thermolabile substances) ส่งผลให้สารที่ไม่ทนความร้อนในสารสกัดหยาบมีความเข้มข้นลดลง<sup>2</sup> ตัวอย่างเช่น การสกัดน้ำมันหอมระเหยจากขมิ้นชัน (*Curcuma domestica*) ด้วยการสกัดแบบซอกท์เลตจะทำให้สารสำคัญหลายชนิดสลายตัวไประหว่างทำการสกัด<sup>3</sup> จากที่กล่าวมาจะเห็นถึงข้อเสียหลายประการของการสกัดแบบดั้งเดิม ประการหนึ่งที่ควรพิจารณา คือ การสกัดแบบดั้งเดิมใช้ตัวทำละลายที่เป็นพิษในปริมาณมาก จะก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีเทคโนโลยีสีเขียว (green technology) เกิดขึ้นเพื่อลดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม เทคโนโลยีสีเขียวหรือเทคโนโลยีเพื่อสิ่งแวดล้อม เป็นเทคโนโลยีที่ช่วยอนุรักษ์สิ่งแวดล้อมและทรัพยากรธรรมชาติ นอกจากนี้ยังช่วยลดผลเสียต่างๆ ที่เกิดจากการกระทำของมนุษย์ โดยเฉพาะการลดการใช้หรือการทำให้เกิดสารอันตราย หนึ่งในเทคนิคการสกัดที่จัดเป็นเทคโนโลยีสีเขียวที่ช่วยลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นอันตรายได้ คือ การสกัดด้วยของไหลความดันสูง (pressurized liquid extraction, PLE) โดยเฉพาะการสกัดที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย<sup>1</sup> ในปัจจุบันนิยมนำเทคนิค PLE มาใช้เป็นขั้นตอนหนึ่งในการผลิตโภชนเภสัชภัณฑ์ (nutraceuticals) ซึ่งโภชนเภสัชภัณฑ์ จัดเป็นสารหรือองค์ประกอบทางเคมีที่ได้จากพืชสมุนไพรที่ผ่านการสกัดหรือการแยกเป็นสารบริสุทธิ์ แล้วนำมาพัฒนาเป็นรูปแบบต่างๆ เช่น เม็ดหรือแคปซูล มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ป้องกันโรคต่างๆ และเสริมสร้างสุขภาพ ในบทความนี้จะกล่าวถึงหลักการของการสกัดสารสำคัญจากพืชสมุนไพรด้วยเทคนิค PLE การปรับสภาวะการสกัดให้เหมาะสม พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการสกัด การใช้ตัวทำละลายผสมที่แตกต่างกัน และการใช้สารช่วยสกัด

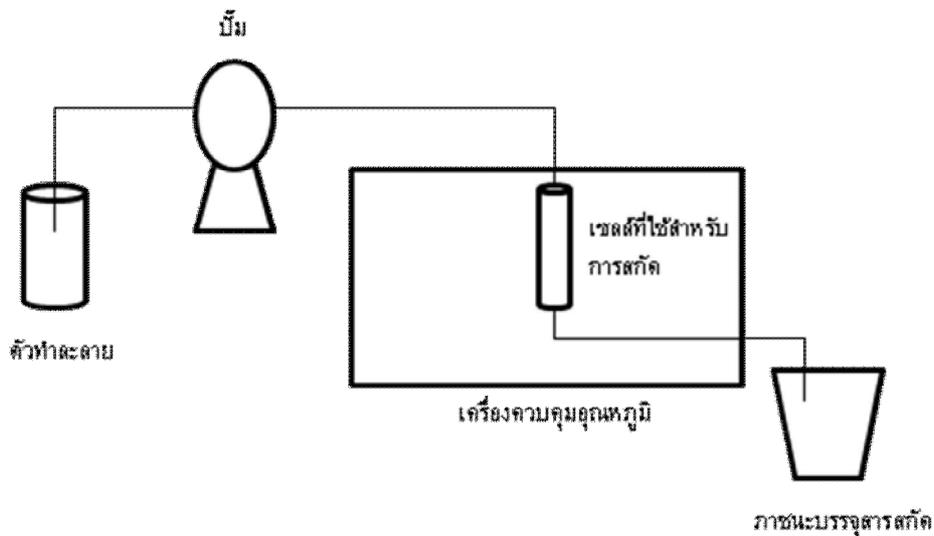
### การสกัดด้วยของไหลความดันสูง (Pressurized liquid extraction, PLE)

PLE เป็นเทคนิคการสกัดที่ใช้ตัวทำละลายเป็นเฟสของเหลวโดยสกัดที่อุณหภูมิและความดันสูง<sup>1,4</sup> การสกัดที่อุณหภูมิสูงกว่าจุดเดือดของตัวทำละลายที่ความดันบรรยากาศจะมีผลเพิ่มทั้งการละลายของสารที่ต้องการสกัดและคุณสมบัติการถ่ายเทมวล (mass transfer property) ในปี ค.ศ. 1995 บริษัท Dionex ได้แนะนำเทคโนโลยีการสกัดด้วย accelerated solvent extraction technology (ASE<sup>®</sup>) ซึ่งในปัจจุบันเทคโนโลยีนี้ได้ครอบคลุมถึง pressurized liquid extraction (PLE), pressurized solvent extraction, accelerated solvent extraction และ enhanced solvent extraction ในกรณีของการใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในการสกัดจะหมายถึงเทคนิค pressurized hot water extraction (PHWE) ในที่นี้จะกล่าวเน้นถึงการสกัดด้วยเทคนิค PLE โดยครอบคลุมถึงเครื่องมือ ตัวทำละลาย พารามิเตอร์ของการสกัด และการประยุกต์ใช้เทคนิค PLE ในการสกัดพืชสมุนไพรชนิดต่าง ๆ<sup>1,4</sup>

### เครื่องมือ (Equipment)

เครื่องมือที่ใช้ในเทคนิค PLE มี 2 แบบ คือ static instrument และ dynamic instrument ในกรณีของ dynamic instrument จะใช้ตัวทำละลายสกัดสารอย่างต่อเนื่องโดยใช้ปั๊ม (pump) ที่มีความดันสูง ดังรูปที่ 1 ซึ่งแสดงแผนภาพการสกัดด้วยเทคนิค PLE ที่ในระบบจะต้องมีการควบคุมอุณหภูมิและความดันในการสกัด ในปัจจุบัน ASE-350<sup>®</sup> เป็นเครื่องมือที่สามารถสกัดสารได้ทั้ง static mode และ dynamic mode สำหรับการสกัดด้วย static mode จะมีจำนวนรอบของการสกัด (extraction cycle) เพียงรอบเดียวหรือหลายรอบ ซึ่งจะมีการแทนที่ของตัวทำละลายใหม่ในระหว่างรอบของการสกัด แต่ในกรณีของการสกัดด้วย dynamic (flow) mode ปั๊มจะส่งตัวทำละลายไปสกัดสารด้วยอัตราการไหล (flow rate) คงที่ตลอดเวลา อุณหภูมิในระหว่างการสกัดด้วยเทคนิค PLE จะค่อนข้างกว้าง ตั้งแต่อุณหภูมิห้องไปจนถึง 200 องศาเซลเซียส และความดันอยู่ในช่วง 35-200 บาร์<sup>1</sup> นอกจากนี้ประสิทธิภาพของการสกัดยังขึ้นอยู่กับลักษณะเมตริกซ์ของตัวอย่าง รวมถึงชนิดของสารช่วยกระจาย (dispersing agent) หรือสารช่วยทำให้แห้ง (drying agent) อีกด้วย hydromatrix (inert diatomaceous earth) หรือ sodium sulfate<sup>1,4</sup> เป็นสารช่วยกระจายและ/หรือสารดูดความชื้น (dehydrating agent) ที่ใช้ในการสกัด เนื่องจากความชื้นในเมตริกซ์ของตัวอย่างมักมีผลลดประสิทธิภาพในการสกัด ลูกแก้ว (glass bead) ใช้เป็นสารช่วยกระจายในกรณีที่ไม่ใช่สารดูดความชื้น ทั้งนี้สารช่วยกระจายจะทำหน้าที่เติมเต็มเซลล์ที่ใช้ในการสกัด (extraction cell) จึงช่วยลดปริมาณการใช้ตัวทำละลาย โดยการลดปริมาตรของเซลล์ (cell volume) ที่ใช้ในการสกัด เครื่องมือที่นำมาใช้ในเทคนิค PLE มักกำหนดระยะเวลาในแต่ละรอบของการสกัดแบบ static mode นานประมาณ 5-15 นาที และเมื่อการสกัดรอบสุดท้ายเสร็จสิ้น เซลล์ที่ใช้ในการสกัดและท่อ นำส่งตัวทำละลายจะถูกเป่าด้วยแก๊สเฉื่อยเพื่อกำจัดตัวทำละลายที่ตกค้างอยู่ในเซลล์และท่อออกไป โดยทั่วไป

เซลล์ที่ใช้ในการสกัดจะทำด้วยสแตนเลสมีขนาดบรรจุประมาณ 316 ลิตร จึงเป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถใส่สกัดสารในสภาวะที่เป็นกรดหรือด่างสูงมากได้ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเซลล์ที่ใช้ในการสกัดที่ทำขึ้นจาก dionium ซึ่งสามารถทนต่อกรดหรือด่างที่มีความแรงสูงได้ และยังเป็นเซลล์สำหรับปฏิกิริยา saponification ในกรณีของการสกัดไขมันได้อีกด้วย สำหรับการสกัดแบบ static mode นั้น ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการสกัด คือ อุณหภูมิและระยะเวลาที่ใช้ในการสกัด ประสิทธิภาพของการสกัดจะขึ้นอยู่กับ การละลายและความสามารถในการกระจายตัวของสารที่ต้องการสกัดในตัวทำละลาย อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการสกัดจะถูกจำกัดด้วยปริมาณของตัวทำละลาย แต่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการสกัดได้ด้วยการเพิ่มจำนวนรอบของการสกัดให้มากขึ้น<sup>1</sup> ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการสกัดด้วยเทคนิค PLE ได้แก่ ตัวทำละลาย ความดัน อุณหภูมิ ขนาดอนุภาค และความชื้นของพืชสมุนไพร เป็นต้น กระบวนการสกัดด้วยเทคนิค PLE มี 2 ขั้นตอน คือ (1) การละลาย (solubility) และ (2) การแพร่ อุณหภูมิของตัวทำละลายและขนาดอนุภาคของเมตริกซ์จะมีผลมากต่อประสิทธิภาพการสกัด การเพิ่มอุณหภูมิและ/หรือการลดขนาดอนุภาคของเมตริกซ์จะทำให้การสกัดเร็วขึ้นและมีประสิทธิภาพดีขึ้น ในกรณีการสกัดโดยการควบคุมการละลายพบว่า ประสิทธิภาพของการสกัดจะขึ้นอยู่กับ การกระจายตัวของสารที่ต้องการสกัดระหว่างเมตริกซ์กับตัวทำละลายที่ใช้ในการสกัด ทั้งนี้ถ้าสารที่ต้องการสกัดกับเมตริกซ์จับกันด้วยแรงอ่อนๆ สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดได้โดยการแทนที่ตัวทำละลายเก่าด้วยตัวทำละลายใหม่ เทคนิค PLE สามารถนำมาใช้สกัดสารได้หลายชนิดทั้งสารประกอบที่มีขั้ว (polar compound) และสารประกอบที่ไม่มีขั้ว (nonpolar compound)<sup>1</sup>



รูปที่ 1 แผนภาพการสกัดด้วยเทคนิค PLE



## ตัวทำละลาย (Solvents)

หลักการใช้ตัวทำละลายสำหรับการสกัด คือ like dissolves like ซึ่งหมายถึง ตัวถูกละลายที่มีขั้วจะละลายในตัวทำละลายที่มีขั้ว ในขณะที่ตัวถูกละลายที่ไม่มีขั้วจะละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว<sup>5</sup> จึงชี้ให้เห็นว่าสารที่ต้องการสกัดจะต้องมีสภาพขั้วใกล้เคียงกับสภาพขั้วของตัวทำละลาย และตัวทำละลายที่ใช้จะต้องละลายสารอื่นที่ไม่ต้องการออกมาได้น้อยมากหรือไม่ละลายออกมาเลย ในระหว่างการสกัดสารที่มีความเข้มข้นน้อย ความเข้มข้นของสารที่ต้องการสกัดจะไม่มีผลต่ออัตราเร็วของการสกัด (rate of extraction) แต่จะมีผลต่ออัตราการถ่ายเทมวล (rate of mass transfer) ดังนั้นการเลือกใช้ตัวทำละลายที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการละลายและการปลดปล่อยสารที่ต้องการสกัดจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยทั่วไปการละลายของสารในตัวทำละลายจะขึ้นอยู่กับ Hansen solubility parameter ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล (intermolecular force) แรงแผ่กระจาย (dispersion force) และพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ที่มีความสัมพันธ์กับหลักการละลายของสารตามกฎ like dissolves like ซึ่งสารที่ถูกละลายจะมีความเป็นขั้วใกล้เคียงกับความขั้วของตัวทำละลาย อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการละลายในระหว่างกระบวนการสกัด จึงควรพิจารณาถึงความสามารถในการละลายของสารในตัวทำละลายร่วมไปกับการพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายและความปลอดภัยในการเลือกใช้ตัวทำละลาย จากแนวความคิดของเทคโนโลยีสีเขียวได้สะท้อนให้เห็นถึงการเลือกใช้ตัวทำละลายที่จะส่งผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการนำตัวทำละลายที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม (green solvents) มาใช้ในกระบวนการสกัดมากขึ้น ได้แก่ สารในกลุ่มแอลกอฮอล์ (alcohols) เช่น เอทานอล (ethanol) และเมทานอล (methanol) รวมถึงสารในกลุ่มแอลเคน (alkanes) เช่น เฮปเทน (heptanes) และเฮกเซน (hexane) ซึ่งมีความปลอดภัยสูงกว่าตัวทำละลายบางชนิด เช่น ไดออกเซน (dioxane) อะซีโตนไนไตรล์ (acetonitrile) กรด (acids) ฟอรัมาลดีไฮด์ (formaldehyde) และเตตระไฮโดรฟูแรน (tetrahydrofuran)<sup>1</sup> ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อนำตัวทำละลายมาผสมกัน เช่น เมทานอลผสมกับน้ำ หรือเอทานอลผสมกับน้ำ จะมีความปลอดภัยสูงกว่าการใช้เมทานอลหรือเอทานอลที่ไม่ผสมน้ำ และโพรพานอล (propanol) ผสมกับน้ำ การสกัดสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชสมุนไพรมักนิยมสกัดด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ตัวอย่าง เช่น การสกัดสารในกลุ่ม capsaicinoids จากพริก (peppers) ด้วยตัวทำละลายผสมระหว่างเมทานอลกับน้ำ การสกัดสารในกลุ่ม tocopherols และ tocotrienols จากซีเรียล (cereals) ด้วยเมทานอล การสกัดสารประกอบฟีนอล (phenolic compounds) จากพาร์สลีย์ (parsley) ด้วยตัวทำละลายผสมระหว่างอะซีโตน (acetone) กับน้ำ และการสกัดสารในกลุ่ม isoflavones จากถั่วเหลือง (soybean) ด้วยตัวทำละลายผสมระหว่างไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (dimethyl sulphoxide) เอทานอล และน้ำ เป็นต้น<sup>1</sup>

PHWE คือ เทคนิค PLE ที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย หากใช้น้ำ 100 เปอร์เซ็นต์เป็นตัวทำละลายจะเรียกว่าเทคนิค subcritical water extraction (SWE) หรือ superheated water extraction<sup>6</sup> การเพิ่มอุณหภูมิให้กับน้ำในระหว่างการสกัดจะส่งผลให้ dielectric constant ของน้ำมีค่าลดลง และทำให้ความเป็นขั้ว (polarity) ของน้ำลดลงด้วย จึงส่งผลให้สามารถใช้น้ำร้อนสกัดสารที่มีขั้วค่อนข้างต่ำได้ นอกจากนี้อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะลดความหนืด (viscosity) และแรงตึงผิว (surface tension) ของน้ำ ส่งผลให้การแพร่ของน้ำเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงสามารถใช้น้ำร้อนในการสกัดสารที่มีขั้วค่อนข้างต่ำได้ PHWE เป็นเทคนิคการสกัดด้วยน้ำร้อนโดยใช้ความดันสูงและอุณหภูมิในการสกัดมีค่าระหว่าง 100 ถึง 374 องศาเซลเซียส ในช่วงอุณหภูมินี้ น้ำมีจะประสิทธิภาพในการสกัดได้ดีและไม่ทำให้สารละลายตัวเนื่องจากความร้อนของน้ำ อย่างไรก็ตามสารประกอบที่ไม่ทนต่อความร้อนโดยเฉพาะสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) มักละลายตัวได้ง่ายเมื่อสกัดด้วยเทคนิค PHWE เช่น การสกัดแอนโทไซยานินส์ (anthocyanins) จากหอมแดง (red onion) และการสกัดสารต้านออกซิเดชันจากเปลือกไม้เบิร์ช (birch bark) เป็นต้น การใช้ตัวทำละลายผสมจะช่วยเพิ่มปริมาณของสารสกัดโดยมีผลเพิ่มการละลายและการทำปฏิกิริยาระหว่างสารที่ต้องการสกัดกับตัวทำละลาย ตัวอย่างเช่น การสกัดด้วยตัวทำละลาย 2 ชนิด (dual mixture) โดยที่ตัวทำละลายชนิดหนึ่งสามารถเพิ่มการละลายของสารที่ต้องการสกัด และตัวทำละลายอีกชนิดหนึ่งสามารถเพิ่มการปลดปล่อยสารที่ต้องการสกัด<sup>1</sup> ในกรณีของเทคนิค PHWE น้ำจะทำให้เมตริกซ์แตกออกจากกัน และเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ระหว่างสารที่ต้องการสกัดกับน้ำ การใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างตัวทำละลายอินทรีย์กับน้ำ สามารถเพิ่มเปอร์เซ็นต์การคืนกลับ (% recovery) ของสารในกลุ่มคาเทชิน (catechins) ที่สกัดจากใบชาและเมล็ดองุ่นได้ รวมทั้งเพิ่มเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของสารประกอบฟีนอลจากการสกัดด้วยเทคนิค PLE นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การสกัดสารที่ไม่ทนต่อความร้อนและสารที่มีขั้วต่ำจากพืชสมุนไพรด้วยเทคนิค PHWE ที่อุณหภูมิต่ำ จะมีประสิทธิภาพในการสกัดดีขึ้นเมื่อเติมสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในระหว่างกระบวนการสกัด<sup>1,3</sup>

## พารามิเตอร์ของการสกัด (Extraction parameters)

### 1. อุณหภูมิ (Temperature)

อุณหภูมิในระหว่างการสกัดมีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพและความจำเพาะเจาะจง (selectivity) ของการสกัดด้วยเทคนิค PLE อุณหภูมิสูงจะเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดและช่วยขัดขวางการจับกันระหว่างสารที่ต้องการสกัดกับเมตริกซ์ของตัวอย่าง ซึ่งเป็นการจับกันด้วยแรงหรือพันธะอ่อนๆ เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ (van der Waals force) แรงดึงดูดระหว่างขั้ว (dipole-dipole interaction) และพันธะไฮโดรเจน<sup>1</sup> พลังงานความร้อน (thermal energy) จะทำลายการจับกันระหว่างโมเลกุลชนิดเดียวกัน (cohesive interactions) และการจับกันระหว่างโมเลกุลที่ต่างกัน (adhesive

interactions) ในกรณีหลังนี้จะหมายถึงการจับกันระหว่างสารที่ต้องการสกัดกับเมตริกซ์ของตัวอย่าง ซึ่งการทำลายการจับกันในลักษณะเช่นนี้เกิดขึ้นจากการลดลงของพลังงานกระตุ้น (activation energy) ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการปลดปล่อย (desorption process) สารออกจากเมตริกซ์ ยิ่งไปกว่านั้นอุณหภูมิที่สูงขึ้นยังช่วยลดแรงตึงผิวของตัวทำละลาย ตัวถูกละลาย (solute) และเมตริกซ์ได้อีกด้วย จึงช่วยเพิ่มการทำให้เปียกด้วยตัวทำละลาย (solvent wetting) ที่มีต่อเมตริกซ์ของตัวอย่าง การลดลงของแรงตึงผิวของตัวทำละลายจะทำให้สารที่ต้องการสกัดละลายได้ง่ายในตัวทำละลาย การเพิ่มอุณหภูมิจะมีผลลดความหนืดของตัวทำละลายที่เป็นของเหลว จึงช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (penetration) ของตัวทำละลายเข้าสู่อนุภาคของเมตริกซ์ ส่งผลให้การสกัดมีประสิทธิภาพดีขึ้น ข้อดีอีกอย่างหนึ่งของการสกัดด้วยตัวทำละลายที่มีอุณหภูมิสูง คือ การเพิ่มขึ้นของอัตราการแพร่ (diffusion rate) ซึ่งจะมีผลเพิ่มการถ่ายเทมวลของสารที่ต้องการสกัดไปสู่ตัวทำละลาย ทำให้อัตราเร็วในการสกัดเพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้ามเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นสารอื่นๆ ที่ไม่ต้องการก็จะถูกสกัดออกมาด้วย ส่งผลให้ความจำเพาะเจาะจงในการสกัดลดลง นอกจากนี้อุณหภูมิที่สูงอาจมีผลทำลายสารประกอบที่ไม่ทนความร้อน โดยทำให้สารเกิดการแตกตัวหรือถูกทำลายด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) หลักสำคัญประการหนึ่งของการสกัดด้วยเทคนิค PLE คือการเพิ่มการแพร่ของสารที่ต้องการสกัดในตัวทำละลายที่เป็นของเหลว โดยใช้ตัวทำละลายในปริมาณต่ำ ซึ่งการเพิ่มอุณหภูมิในการสกัดจะช่วยเพิ่มอัตราการแพร่ของสารในระหว่างการสกัดได้<sup>1,3</sup>

## 2. ความดัน (Pressure)

การเพิ่มความดันในกระบวนการสกัดจะส่งผลดีต่อการสกัดเมื่ออุณหภูมิในระหว่างการสกัดมีค่าสูงกว่าจุดเดือดของตัวทำละลาย เพราะความดันจะทำให้ตัวทำละลายยังคงอยู่ในสถานะของเหลว การเพิ่มความดันที่อุณหภูมิสูงและการลดแรงตึงผิวของตัวทำละลายจะช่วยผลักดันให้ตัวทำละลายเข้าสู่รูพรุนของเมตริกซ์ของตัวอย่างได้มากขึ้น จึงทำให้ตัวทำละลายสัมผัสกับสารที่ต้องการสกัดได้ดีขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการสกัดดีขึ้น<sup>1,3</sup> การเพิ่มความดันในระหว่างกระบวนการสกัดจะทำให้เมตริกซ์ของตัวอย่างแตกออก ซึ่งจะมีผลเพิ่มการถ่ายเทมวลของสารที่ต้องการสกัดออกจากเมตริกซ์ไปสู่ตัวทำละลาย การควบคุมความดันในระหว่างกระบวนการสกัดมีความสัมพันธ์กับฟองอากาศ (air bubble) ที่อยู่ในเมตริกซ์ของตัวอย่าง ซึ่งฟองอากาศจะมีผลขัดขวางการสัมผัสระหว่างสารที่ต้องการสกัดกับตัวทำละลาย การสัมผัสกันนี้จะช่วยเพิ่มการละลายของสารและเพิ่มอัตราการปลดปล่อยสารออกจากเมตริกซ์ของตัวอย่าง อย่างไรก็ตามในการสกัดน้ำมันหอมระเหย (essential oil) จากพืชสมุนไพรบางชนิดพบว่าความดันมีผลน้อยมากต่อเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของการสกัด<sup>1</sup>

### 3. สารเพิ่มประสิทธิภาพ (Additives)

การเติมสารเพิ่มประสิทธิภาพลงไปในการกระบวนการสกัดด้วยเทคนิค PLE จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดได้ ตัวอย่างเช่น การสกัดชะเอมเทศ (*Glycyrrhiza glabra*) และหมาหวง (*Ephedra sinica*) ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ส่วนผสมสารลดแรงตึงผิว sodium dodecyl sulfate และ Triton X-100 มีประสิทธิภาพในการสกัดดีเท่ากับหรือดีกว่าการสกัดด้วยเมธานอลร่วมกับการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง การสกัดที่ทำให้เกิดไมเซลล์โดยใช้ส่วนผสมสารลดแรงตึงผิวสามารถลดการสลายตัวของสารสำคัญได้ดีกว่าการสกัดด้วยน้ำเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การเติมสารเพิ่มประสิทธิภาพชนิดอื่นๆ เช่น สารต้านออกซิเดชัน โดยเฉพาะกรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) หรือ บิวทิลไฮดรอกซีโทลูอีน (butylated hydroxytoluene, BHT) จะช่วยลดการสลายตัวของสารที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ในบางครั้งการสกัดจะเติมแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ลงไปเพื่อทำให้น้ำมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ซึ่งจะเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดสารบางชนิดได้<sup>1</sup>

### เทคนิคคู่ต่อและเทคนิคผสมผสาน (Hyphenated and combined techniques)

เทคนิคคู่ต่อและเทคนิคผสมผสานเป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการสกัด และสามารถพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารได้ นอกจากนี้ยังช่วยลดขั้นตอนของการสกัดและการวิเคราะห์สารได้ด้วย เครื่องมือที่นำมาต่อกันจะเป็นเครื่องมือทางโครมาโทกราฟีสำหรับแยกสาร และเครื่องมือทางสเปกโตรสโกปีสำหรับพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารที่แยกได้ มีรายงานว่าเทคนิคคู่ต่อสามารถใช้แยกสารประกอบฟีนอลิก และสารประกอบไฮโดรคาร์บอน เช่น aliphatic hydrocarbons และ polycyclic aromatic hydrocarbons หรือ polychlorinated biphenyls จากพืชสมุนไพรได้ มีรายงานการใช้เทคนิคผสมผสานในการสกัด *trans-resveratrol* จากผลองุ่น โดยใช้การสกัดด้วยตัวดูดซับของแข็งที่ความดันสูง (pressurized solid-phase extraction) ร่วมกับเทคนิค PLE นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการใช้เทคนิคผสมผสานระหว่างเทคนิค PLE กับคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถสกัด isoflavone จากถั่วเหลืองได้ และพบว่ามีเปอร์เซ็นต์การคืนกลับที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหรือการสกัดแบบซอกซ์เลต<sup>1</sup>

### การประยุกต์ใช้เทคนิค PLE

โภชนเภสัชภัณฑ์ หมายถึงสารต่างๆ ที่เป็นอาหารหรือส่วนประกอบของอาหารที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพร่างกาย ใช้ป้องกันหรือรักษาโรคได้ โภชนเภสัชภัณฑ์จัดเป็นเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutics) ที่มีผลต่อการทำงานหรือเมตาบอลิซึมของร่างกาย ยิ่งไปกว่านั้นโภชนเภสัชภัณฑ์ยังช่วยเสริมสร้างสุขภาพร่างกายอีกด้วย โภชนเภสัชภัณฑ์อาจหมายถึงใยอาหาร (dietary fibers) สารประกอบฟีนอลิก (phenolic compounds) สารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) กรดไขมันไม่อิ่มตัวหลายตำแหน่ง (polyunsaturated fatty acids) กรดอะมิโน (amino acids) โปรตีน

(proteins) และแร่ธาตุ (minerals) ในปัจจุบันนิยมใช้เทคนิค PLE ในการสกัดสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิดเพื่อเตรียมเป็นโภชนเภสัชภัณฑ์ เนื่องจากเทคนิค PLE ทำได้ง่าย ใช้เวลาน้อย ใช้ตัวทำละลายในปริมาณต่ำ สามารถปรับสภาวะของการสกัดให้เหมาะสมกับสารที่ไวต่อการถูกทำลายด้วยออกซิเจนและแสง นอกจากนี้ยังเตรียมเมทริกซ์ของตัวอย่างก่อนทำการสกัดได้ง่าย โดยเฉพาะตัวอย่างที่ไม่มีไขมัน ซึ่งการเตรียมตัวอย่างทำได้โดยการลดขนาดตัวอย่างหรือทำให้ตัวอย่างเป็นเนื้อเดียวกันด้วยกระบวนการโฮโมจีไนเซชัน (homogenization) หรือร่วมกับการทำแห้ง (drying)<sup>1</sup> ในปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้เทคนิค PLE ในการเตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพร ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงการประยุกต์ใช้เทคนิค PLE ในการเตรียมสารสกัดต่างๆ จากพืชสมุนไพร

### 1. สารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compounds)

สารประกอบฟีนอลิกจัดเป็นเมตาบอไลต์ทุติยภูมิ (secondary metabolites) ที่พบได้ในผักผลไม้ ธัญพืช ถั่วเมล็ดแห้ง และถั่วเปลือกแข็งต่างๆ อาหารที่อุดมด้วยสารประกอบฟีนอลิกจะช่วยเสริมสร้างสุขภาพร่างกาย ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) มะเร็ง (cancer) ความดันเลือดสูง (hypertension) เบาหวาน (diabetes) และกระบวนการอักเสบ (inflammatory processes) เป็นต้น<sup>1</sup> การสกัดสารประกอบฟีนอลิกด้วยเทคนิค PLE ให้ปริมาณสารสกัดมากกว่าการสกัดด้วยเทคนิคดั้งเดิม นอกจากนี้ยังประหยัดทั้งเวลาและตัวทำละลายอีกด้วย ตัวอย่างการสกัดสารประกอบฟีนอล เช่น การสกัดคาเทชินและอีพิคาเทชิน (epicatechin) ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ น้ำ เมทานอล และเอซิลอะซีเตต (ethyl acetate) เป็นตัวทำละลาย สกัดที่อุณหภูมิ 130 องศาเซลเซียส ใช้เวลานาน 10 นาที ให้เปอร์เซ็นต์การคืนกลับสูงกว่าการสกัดด้วยการคน (magnetic stirring) และการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง นอกจากนี้ยังใช้ระยะเวลาในการสกัดสั้นกว่าอีกด้วย การสกัดที่อุณหภูมิสูงสามารถลดแรงยึดเหนี่ยวระหว่างสารสำคัญกับเมทริกซ์ได้ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการสกัดดีขึ้น อย่างไรก็ตามอุณหภูมิที่สูงมากอาจทำให้สารสำคัญสลายตัว<sup>7</sup> การสกัดสารประกอบฟีนอลจากผลแอปเปิ้ล โดยใช้เทคนิค PLE ร่วมกับแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ สามารถเพิ่มการละลายของสารประกอบฟีนอลได้ การใช้เทคนิค PLE ร่วมกับการไฮโดรไลซิสด้วยเอนไซม์ (enzymatic hydrolysis) เช่น cellulase, hemicellulase, pectinase และ protease เหมาะสำหรับการสกัดสารประกอบฟีนอลจากหนามของต้นสน *Pinus taiwanensis* และ *Pinus morrisonicola* ทั้งนี้พบว่า การสกัดด้วย dynamic mode มีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่า static mode มีรายงานว่าสารในกลุ่ม isoflavones ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบได้ในถั่วเหลืองมักอยู่ในรูปของ free aglycones หรือการจับคู่ (conjugate) อยู่กับน้ำตาลและ/หรือกรด จะถูกสกัดออกมาได้ดีด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดเมทิลซัลฟอกไซด์:เอทานอล:น้ำ (5:70:25 โดยปริมาตร) และมีเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของไอโซฟลาโวน (isoflavones) สูงกว่าเปอร์เซ็นต์การคืน

กลับของไอโซเฟลโวนที่ได้จากการสกัดด้วยเทคนิคอื่นๆ เช่น การเขย่า (shaking) เครื่องกวนสารแบบวอร์เทกซ์ (vortexing) คลื่นเสียงความถี่สูง การกวนสารละลาย และการสกัดแบบซอกท์เลต<sup>1</sup>

การสกัดสารในกลุ่ม gingerol-related compounds ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากขิง (*Zingiber officinale*) ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ไบโอเอทานอล (bioethanol) เข้มข้น 70 เปอร์เซ็นต์ ในน้ำเป็นตัวทำละลาย ความดัน 1500 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว (psi) อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส สกัดเป็นระยะเวลา 20 นาที พบว่าให้ปริมาณสารสกัดและองค์ประกอบทางเคมีของสารสกัดใกล้เคียงกับการสกัดแบบซอกท์เลต ที่ต้องใช้ระยะเวลาในการสกัดนานถึง 8 ชั่วโมง และใช้เอทานอลที่ปราศจากน้ำ (absolute ethanol) เป็นตัวทำละลาย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเทคนิค PLE ช่วยประหยัดทั้งเวลา ค่าใช้จ่าย และลดการทำลายสิ่งแวดล้อม จึงนับว่าเป็นการสกัดสีเขียว (green extraction)<sup>8</sup> หยิมเยียงซึกหรืออิมเยียงซึก (*Herba Epimedii*) เป็นยาสมุนไพรจีนที่ประกอบด้วยส่วนเหนือดินของพืชสมุนไพร 5 ชนิด คือ *Epimedium brevicornu*, *Epimedium sagittatum*, *Epimedium pubescens*, *Epimedium wushanense* หรือ *Epimedium koreanum* ยาสมุนไพรจีนที่ประกอบด้วยพืชสมุนไพรเหล่านี้มีสารสำคัญเป็นฟลาโวนอยด์ เช่น hexandraside E, kaempferol-3-O-rhamnoside, hexandraside F, epimedin A, epimedin B, epimedin C, icariin, epimedeside C, baohuoside II, caohuoside C, baohuoside VII, sagittatoside A, sagittatoside B, 2"-O-rhamnosyl icariside II และ baohuoside I สามารถใช้เทคนิค PLE ในการสกัดฟลาโวนอยด์ออกจากพืชสมุนไพรเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยใช้เอทานอลเข้มข้น 70 เปอร์เซ็นต์ เป็นตัวทำละลาย ผงสมุนไพรขนาดผ่านร่อนเบอร์ 60-80 สกัดที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส ใช้ระยะเวลาในการสกัดนาน 10 นาที ความดัน 1500 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว<sup>9</sup>

ลิแกนจัดเป็นสารประกอบฟีนอลิกชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย จึงมีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเป็นโภชนเภสัชภัณฑ์ พืชที่เป็นแหล่งสำคัญของลิแกน ได้แก่ เมล็ดลินิน (flax seed) เมล็ดงา (sesame seed) ข้าวไรย์ (rye) ข้าวสาลี (wheat) และข้าวบาร์เลย์ (barley) เป็นต้น เทคนิคที่ใช้ในการแยกลิแกน ได้แก่ โครมาโทกราฟี (chromatography) อิเล็กโตรไมเกรชัน (electromigration) และวิธีการคู่ต่อ (hyphenated method) เป็นต้น มีรายงานว่า การสกัดลิแกนและสารประกอบฟีนอลจากเมล็ดลินินด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ความร้อน และปรับสภาวะของการสกัดให้มีพีเอชเป็นด่างจะได้สารสกัดในปริมาณสูง<sup>1</sup> ผลชันดานตราจากพืช *Schisandra chinensis* เป็นสมุนไพรจีนสำหรับบำรุงร่างกายและแก้ไอ มีสารสำคัญในกลุ่มลิแกน เช่น schisandrol A, gomisin J, schisandrol B, tigloylgomisin H, angeloylgomisin H, schisandrin A,  $\gamma$ -schisandrin, gomisin N และ schisandrin C สามารถสกัดลิแกนเหล่านี้ได้ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย สกัดที่อุณหภูมิ 125 องศาเซลเซียส ระยะเวลาในการสกัดนาน 5 นาที ซึ่งเทคนิค PLE ดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่าการสกัดแบบไหลย้อนกลับและการสกัดด้วยคลื่นเสียง

ความถี่สูง<sup>1</sup> ที่ต้องใช้ระยะเวลาในการสกัดนานถึง 3 ชั่วโมง อีกทั้งเทคนิค PLE ยังช่วยลดปริมาณการใช้ตัวทำละลาย ประหยัดเวลา และทำได้ง่าย การเพิ่มอุณหภูมิในการสกัดจะช่วยเร่งกลไกการสกัด (extraction kinetics) และลดความหนืดของตัวทำละลาย จึงส่งผลให้ตัวทำละลายสามารถซึมผ่าน (penetration) เมตริกซ์ของพืชได้ดี และทำให้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างตัวทำละลายกับเมตริกซ์ลดลงอีกด้วย การเพิ่มความดันจะทำให้ตัวทำละลายอยู่ในสถานะของเหลวและสามารถแทรกเข้าสู่รูพรุนของเมตริกซ์ได้ดี ส่งผลให้การสกัดมีประสิทธิภาพดีขึ้น<sup>10</sup>

## 2. แคโรทีนอยด์ (Carotenoids)

แคโรทีนอยด์เป็นสารสีที่ละลายในไขมัน (fat-soluble pigment) พบได้ตามธรรมชาติ โดยเฉพาะในผักและผลไม้ สามารถแบ่งแคโรทีนอยด์ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ xanthophylls และ carotenes การรับประทานอาหารที่อุดมด้วยแคโรทีนอยด์สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน มะเร็ง โรคกระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด การสกัดแคโรทีนอยด์ด้วยวิธีดั้งเดิมมักใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น อะซีโตน ปิโตรเลียม อีเธอร์ (petroleum ether) ไดเอทิลอีเธอร์ เททระไฮโดรฟูแรน เมทานอล เฮกเซน (hexane) ไดคลอโรมีเทน และตัวทำละลายผสมเมทานอลกับคลอโรฟอร์ม เป็นต้น การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ดังกล่าวในปริมาณสูงจะทำให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม ดังนั้นจึงได้มีการนำเทคนิค PLE มาใช้ในการสกัดแคโรทีนอยด์จากชาสมุนไพรร และ การสกัด capsaicinoids จากพริก ซึ่งจะใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในปริมาณน้อยและประหยัดเวลาในการสกัด<sup>1</sup>

## 3. ไขมันและไขมัน (Oils and lipids)

ได้มีการใช้เทคนิค PLE ในการสกัดไขมันที่มีขั้ว (polar lipids) และไขมันที่ไม่มีขั้ว (nonpolar lipids) จากข้าวโพดและข้าวโอ๊ต ในการสกัดข้าวโพดด้วยเอทานอลที่ร้อน และไดคลอโรมีเทนที่ร้อน พบว่าปริมาณ phytosterols ทั้งหมดมีค่าเท่ากับ 0.6 และ 2.1 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก ตามลำดับ ซึ่งการเพิ่มความร้อนจะสามารถเพิ่มการละลายของสารได้ ในขณะที่การสกัดข้าวโอ๊ตด้วยเฮกเซนที่เย็น และเอทานอลที่ร้อน พบว่าปริมาณของ digalactosyldiacylglycerol ในสารสกัด ซึ่งเป็นไขมันที่มีขั้วมีค่าเท่ากับ 1.6 และ 4.3 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก ตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถใช้เทคนิค PLE ในการสกัดไขมันที่มีขั้วจากใบของพืช *Lochroma gesnerioides* และสกัดน้ำมันเมล็ดองุ่นที่อุดมด้วยวิตามินอี โดยใช้เฮกเซนเป็นตัวทำละลาย โดยมีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่าการสกัดแบบซอกซ์เลต ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์หาปริมาณของสารสำคัญในสารสกัดที่ได้จากเมล็ดองุ่น พบว่าสารสกัดด้วยเทคนิค PLE มีปริมาณวิตามินอีสูงกว่าสารสกัดแบบซอกซ์เลต<sup>1</sup> จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าการสกัดด้วยเทคนิค PLE ที่มีการปรับสภาวะของการสกัดโดยการเลือกใช้ตัวทำ

ละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม การควบคุมอุณหภูมิและความดันที่เหมาะสม จะช่วยให้ประสิทธิภาพในการสกัดดีขึ้น

#### 4. น้ำมันหอมระเหย (Essential oils)

น้ำมันหอมระเหยเป็นสารประกอบที่มีกลิ่นหอมและระเหยได้ มักพบในพืชสมุนไพร นิยมนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในอาหาร ยา และเครื่องสำอาง นอกจากนี้ น้ำมันหอมระเหยบางชนิดยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial activity) ฤทธิ์ต้านเชื้อรา (antifungal activity) และฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (antioxidant activity)<sup>1</sup> ในการสกัดน้ำมันหอมระเหยที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากหัวหุ้ม *Cyperus rotundus* พบว่าการสกัดด้วยเทคนิค PLE มีประสิทธิภาพในการสกัด  $\alpha$ -copaene, cyperene,  $\beta$ -selinene,  $\beta$ -cyperone และ  $\alpha$ -cyperone ได้ดี<sup>1</sup>

#### 5. อัลคาลอยด์ (Alkaloids)

การสกัดคาเฟอีน (caffeine) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มอัลคาลอยด์จากใบชาเขียวหรือเมล็ดกาแฟทำได้หลายวิธี ได้แก่ การสกัดด้วยเทคนิค PLE วิธีชง (infusion) วิธีชงร่วมกับคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonic assisted infusion) การสกัดด้วยตัวทำละลายร่วมกับคลื่นไมโครเวฟ (microwave assisted solvent extraction, MASE) และการกระจายวัฏภาคของแข็งในเมตริกซ์ (matrix solid-phase dispersion, MSPD) ทั้งนี้การสกัดคาเฟอีนด้วยเทคนิค PLE โดยใช้เครื่องมือ Dionex ASE200 และเติมแก้วที่มีความเป็นกลาง (neutral glass) ผสมลงไปกับตัวอย่างที่ต้องการสกัด เพื่อให้แก้วที่เป็นสารเฉื่อยช่วยลดปริมาตรของตัวทำละลายที่ใช้ในการสกัด ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในการสกัดที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส ความดัน 60 บาร์ ใช้เวลาสกัดนาน 10 นาที พบว่ามีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่าการสกัดด้วยวิธีชงร่วมกับคลื่นเสียงความถี่สูง นอกจากนี้ยังพบว่าการสกัดด้วยเทคนิค PLE โดยการเพิ่มความดันจะสามารถเพิ่มการแพร่ของคาเฟอีนออกจากกาแฟได้ในทางตรงกันข้ามกลับมีผลขัดขวางการสกัดคาเฟอีนออกจากใบชาเขียว<sup>11</sup> สามารถสกัดอัลคาลอยด์ berberine และกรด aristolochic acids I และ II จาก *Coptidis rhizome* และ *Radix Aristolochiae* ตามลำดับ ได้ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ dynamic mode ซึ่งการสกัดด้วยเทคนิค PLE มีข้อดีเหนือกว่าการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและการสกัดแบบซอกท์เลต เนื่องจากเทคนิค PLE เป็นการสกัดด้วยความดันและอุณหภูมิที่สูงกว่าจุดเดือดของตัวทำละลาย จึงส่งผลให้สารสำคัญสามารถละลายหรือถูกสกัดออกมาได้ดี เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นสารสำคัญจะมีอัตราการแพร่สูงขึ้น และเกิดการทำลายอันตรกิริยาระหว่างสารสำคัญกับเมตริกซ์ได้ง่าย โดยมีการทำลายพันธะไฮโดรเจนแรงดึงดูดระหว่างขั้ว และแรงแวนเดอร์วาลส์ นอกจากนี้เทคนิค PLE ยังทำได้ง่าย รวดเร็ว และใช้ตัวทำละลายในปริมาณต่ำ<sup>12</sup> รากของต้นแปะเข็ญฟ้า (*Dictamnus dasycarpus*) ใช้รักษาโรคและอาการต่างๆ ได้แก่ ผิวหนังอักเสบ ผื่นคัน ข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคหืด และดีซ่าน เป็นต้น พืชชนิด



นี้มี dictamnine เป็นอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการสกัดอัลคาลอยด์ ได้แก่ เมทานอล เอทานอล และอะซีโตนไไตรล์ ทั้งนี้ตัวทำละลายผสมระหว่างเมทานอลกับน้ำมีประสิทธิภาพในการสกัดสูงที่สุด การสกัดอัลคาลอยด์ด้วยเทคนิค PLE ที่อุณหภูมิ 150 องศาเซลเซียส ความดัน 1,500 ปอนด์/ตารางนิ้ว ให้เปอร์เซ็นต์การคืนกลับสูงเกือบ 100 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการสกัดระหว่างเทคนิค PLE กับเทคนิคอื่นๆ พบว่าการสกัดด้วยเทคนิค PLE มีประสิทธิภาพในการสกัดใกล้เคียงกับการสกัดแบบซอกซ์เลต แต่มีประสิทธิภาพดีกว่าการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง นอกจากนี้เทคนิค PLE ยังช่วยประหยัดเวลาและลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอีกด้วย ในขณะที่การสกัดแบบซอกซ์เลตจะต้องใช้ระยะเวลาในการสกัดนานและสิ้นเปลืองตัวทำละลาย จึงค่อนข้างยุ่งยาก<sup>13</sup>

## 6. เทอร์ปีน (Terpenes)

ในการสกัดสารกลุ่มเทอร์ปีน เช่น terpenic alcohols และ phytosterols จากใบของพืช *Piper gaudichaudianum* Kunth ที่ใช้บรรเทาอาการปวดฟันและต้านอักเสบ พบว่าเทคนิค PLE มีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่า ใช้ระยะเวลาในการสกัดสั้นกว่า และใช้ปริมาณตัวทำละลายต่ำกว่า การสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและการสกัดแบบซอกซ์เลต ทั้งนี้การสกัดด้วยเทคนิค PLE จะใช้ความดันและอุณหภูมิสูง แต่ใช้ระยะเวลาสั้น จึงช่วยลดการสลายตัวของสำคัญในระหว่างกระบวนการสกัด นอกจากนี้ยังช่วยละลายสารสำคัญออกมาได้ดี เนื่องจากที่อุณหภูมิและความดันสูง ตัวทำละลายสามารถแทรกซึมเข้าสู่เมตริกซ์ได้ดี<sup>14</sup> สารละลายที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายและมีสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ (aqueous non-ionic surfactant solution) เป็นตัวทำละลายอีกประเภทหนึ่งที่น่าสนใจกับการสกัดพืชสมุนไพรด้วยเทคนิค PLE ได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีรายงานว่าสามารถใช้เทคนิค PLE ร่วมกับตัวทำละลายที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบและมี Triton X-100 เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ ในการสกัด ginsenosides ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม triterpene saponins ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ จากรากโสมอเมริกัน (American ginseng) ซึ่งการสกัดดังกล่าวมีประสิทธิภาพดีกว่าการสกัดด้วยตัวทำละลายที่ประกอบด้วยน้ำหรือเมทานอลเพียงอย่างเดียว<sup>15</sup>

## 7. สารประกอบอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (Other bioactive compounds)

มะระขี้นก (bitter melon) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Momordica charantia* เป็นพืชพื้นเมืองในแถบเอเชีย ประกอบด้วยสารสำคัญหลายกลุ่ม ได้แก่ ไทรเทอร์ปีน (triterpenes) โปรตีน (proteins) และสเตียรอยด์ (steroids) ผลและเมล็ดของมะระขี้นกมีฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ ต้านจุลชีพ ต้านอักเสบ และต้านเนื้องอก เป็นต้น<sup>16</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าผลดิบของมะระขี้นกมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดคล้ายกับอินซูลิน สารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด คือ charantin ซึ่งประกอบด้วย steroidal glycosides 2 ชนิด คือ sitosteryl glucoside และ stigmasteryl glucoside โครงสร้างทาง

เคมีของ charantin ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วน คือ aglycone หรือเรียกว่า steroidal portion ส่วนนี้สามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายไม่มีขั้วหรือมีขั้วต่ำ เช่น คลอโรฟอร์ม (chloroform) และไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) เป็นต้น และส่วนที่เรียกว่า glucosides ที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้ว เช่น เอทานอล และเมทานอล เป็นต้น ซึ่ง charantin จะละลายได้ไม่ดีในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำมาก เช่น เฮกเซน (hexane) การสกัด charantin ด้วยการสกัดแบบซอกท์เลต ซึ่งเป็นเทคนิคดั้งเดิมพบว่ามีข้อเสีย คือ คลอโรฟอร์มที่ใช้เป็นตัวทำละลายในการสกัดมีความเป็นพิษสูงและเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenic agents) ทั้งนี้ต่อมาได้มีการนำไดคลอโรมีเทนมาใช้แทนคลอโรฟอร์มเพื่อลดความเป็นพิษดังกล่าว อย่างไรก็ตามไดคลอโรมีเทนก็ยังคงเป็นอันตรายต่อสุขภาพร่างกายอยู่บ้าง และมีรายงานว่าสารสัมผัสกับไดคลอโรมีเทนเป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดมะเร็งที่ปอด ตับ และตับอ่อน ในสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ไดคลอโรมีเทนยังทำให้สตรีมีครรภ์ให้กำเนิดทารกพิการได้อีกด้วย ถึงแม้ว่า charantin จะละลายได้น้อยในเอทานอลก็ตาม แต่เอทานอลก็มีความปลอดภัยสูงกว่าตัวทำละลายขั้วต่ำดังกล่าว เนื่องจาก charantin ละลายได้น้อยในเอทานอล ดังนั้นการสกัด charantin ด้วยเอทานอลจึงต้องใช้ระยะเวลานานขึ้น เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการสกัดด้วยเทคนิค PLE โดยใช้เอทานอล ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส อัตราเร็วในการไหล 2 มิลลิลิตร/นาที ใช้ระยะเวลาในการสกัดนาน 60 นาที กับการสกัดแบบซอกท์เลต ที่ใช้ระยะเวลาในการสกัดนาน 150 นาที พบว่าทั้งสองเทคนิคนี้มีเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของ charantin เท่ากัน แต่เทคนิค PLE ใช้ตัวทำละลายในปริมาณที่ต่ำกว่าและระยะเวลาที่สั้นกว่าการสกัดแบบซอกท์เลต นอกจากนี้การสกัด charantin ด้วยเทคนิค PLE ยังสามารถเลือกใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลายแทนการใช้คลอโรฟอร์มหรือไดคลอโรมีเทนซึ่งเป็นพิษได้อีกด้วย<sup>16</sup>

จากการสกัด ephedrine จากพืช *Ephedra sinica* ด้วยเทคนิค PLE กับการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยใช้สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ผสมในตัวทำละลายที่ใช้สกัด พบว่าการสกัดด้วยเทคนิค PLE มีประสิทธิภาพดีกว่าการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง นอกจากนี้ยังพบว่าสารลดแรงตึงผิว sodium dodecyl sulfate (SDS) มีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่าสารลดแรงตึงผิว Triton X-100 ทั้งนี้ยังพบว่าเทคนิค PLE สามารถสกัด ephedrine จากสมุนไพรดังกล่าวได้ โดยทำการสกัดที่อุณหภูมิห้องเท่านั้น<sup>17</sup>

สารต้านออกซิเดชันจากธรรมชาติมักเป็นสารประกอบฟีนอลในกลุ่ม flavonoids, tocopherols และ phenolic acids เป็นต้น สามารถสกัดสารต้านออกซิเดชันจากพืชในแฟมิลี Lamiaceae เช่น โรสแมรี่ (rosemary) ออริกานโอ (oregano) และมาจอแรม (marjoram) ด้วยเทคนิค PLE สกัดที่อุณหภูมิ 129 องศาเซลเซียส โดยใช้เมทานอลเข้มข้น 56 และ 57 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการสกัดสารต้านออกซิเดชันจากโรสแมรี่ และมาจอแรม ตามลำดับ ในขณะที่ความเข้มข้นของเมทานอลในระดับต่ำๆ สามารถสกัดสารต้านออกซิเดชันจากออริกานโอได้ดี นอกจากนี้ยังพบว่าการสกัด

สารต้านออกซิเดชันจากโรสแมรี่ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ น้ำผสมกับเอทานอลเป็นตัวทำละลายมี ประสิทธิภาพดีกว่าการสกัดด้วยของเหลวยิ่งยวด (supercritical fluid extraction, SFE) ในกรณีการ สกัดสารต้านออกซิเดชันจากเปลือกองุ่น โดยการสกัดด้วยเทคนิค PLE ร่วมกับการศึกษาโครงสร้าง ทางเคมีของสารที่สกัดได้ด้วยเทคนิค electron paramagnetic resonance spectroscopy พบว่ามี ประสิทธิภาพสูงในการสกัดสารในกลุ่มแอนโทไซยานินส์จากเปลือกผลองุ่น<sup>1</sup> ทั้งนี้มีรายงานว่า การใช้ sulphured water ซึ่งเป็นสารละลายของ sodium thiosulfate ในน้ำ เป็นตัวทำละลายในการสกัด เปลือกองุ่น จะเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดสารในกลุ่มแอนโทไซยานินส์ คาดว่าตัวทำละลาย ดังกล่าวสามารถเพิ่มการละลายและการซึมผ่านผนังเซลล์ของพืช ปฏิกริยาระหว่างสารในกลุ่ม แอนโทไซยานินส์กับ sodium thiosulfate จะได้สารประกอบที่ละลายน้ำได้ดี จึงส่งผลให้ ประสิทธิภาพในการสกัดดีขึ้น<sup>6</sup>

### **การใช้เทคนิค PLE เตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพรสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณ สารสำคัญตามทีระบุในเภสัชตำรับ (Pharmacopoeia)**

ก่อนการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในพืชสมุนไพรตามทีระบุในเภสัชตำรับจะต้องทำการ สกัดพืชสมุนไพรนั้นๆ ก่อน เทคนิคที่เหมาะสมกับการสกัดพืชสมุนไพรควรเป็นเทคนิคที่มี ประสิทธิภาพในการสกัดสูง ทำได้ง่าย ราคาถูก และไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม เทคนิคการสกัดทีระบุ ไว้ในเภสัชตำรับ ได้แก่ การสกัดแบบชอกห์เลต การหมัก (maceration) การย่อยหรือการตุ๋น (digestion) การกลั่นด้วยไอน้ำ การสกัดแบบการกลั่นไหลกลับ (reflux) และการแช่สกัดต่อเนื่อง (percolation) ซึ่งเป็นการสกัดด้วยการให้ตัวทำละลายไหลผ่านคอลัมน์ที่บรรจุสมุนไพรอย่างช้าๆ ทั้งนี้เภสัชตำรับไม่ได้ระบุถึงการสกัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และ turboextraction ซึ่งเป็นการสกัด ด้วยเครื่องมือที่สามารถบดพืชสมุนไพรให้เป็นผงขนาดเล็กอย่างสม่ำเสมอ มีอัตราเร็วในการสกัดสูง โดยใช้ตัวทำละลายในปริมาณน้อย อย่างไรก็ตามเทคนิคการสกัดต่างๆ ดังกล่าวจะค่อนข้างยุ่งยาก เสียเวลา และหลายๆ เทคนิคใช้ตัวทำละลายในปริมาณสูง จึงก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม<sup>18</sup>

มีรายงานว่า การสกัด curcuminoids จากขมิ้นด้วยเทคนิค PLE มีประสิทธิภาพสูงกว่าการ สกัดด้วยวิธีดั้งเดิมทีระบุในเภสัชตำรับ dianthrons ซึ่งเป็นสารสีแดงทีพบใน St. John's Wort จะ ละลายได้ยากในตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป แต่สามารถสกัดได้ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้เมทานอล เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 50-100 องศาเซลเซียส ทั้งนี้ก่อนการสกัดจะต้องกำจัดไขมันออกไป ก่อนโดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส<sup>4,18</sup> มีรายงานว่าเทคนิค PLE สามารถสกัดสารในกลุ่มซาโปนินส์ (saponins) โดยเฉพาะ escin ทีมีฤทธิ์ต้านอักเสบ จาก เมล็ด horse chestnut ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อใช้เมทานอล เข้มข้น 65 เปอร์เซ็นต์ เป็นตัวทำ ละลาย ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส ทั้งนี้ก่อนการสกัดซาโปนินส์จะต้องกำจัดไขมันออกไปก่อน โดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส มีรายงานว่าผลของต้นมิลค์

ทิสเทิล (Milk Thistle) เป็นแหล่งของ flavonolignan โดยเฉพาะ silybin ที่มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับ สามารถใช้เทคนิค PLE สกัดสารสำคัญดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ทั้งนี้ก่อนการสกัดสารสำคัญจะต้องสกัดไขมันออกไปก่อนด้วยเฮกเซน มีรายงานว่า การสกัดน้ำมันหอมระเหย thyme oil จาก Herba Thymi ด้วยเทคนิค PLE โดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลาย มีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่าการกลั่นด้วยไอน้ำ ซึ่งเป็นเทคนิคการสกัดแบบดั้งเดิมที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับของยุโรป (European Pharmacopoeia 1997) นอกจากนี้เทคนิค PLE ยังใช้ระยะเวลาในการสกัดเพียง 5 นาที/รอบ ในขณะที่การสกัดด้วยไอน้ำจะต้องใช้เวลานานกว่า 2 ชั่วโมง<sup>18</sup> จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสามารถประยุกต์ใช้เทคนิค PLE ในการเตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพรสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญตามตำรับในเภสัชตำรับได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งนี้ต้องมีการ validation วิธีในการสกัดด้วย ซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาและพัฒนาต่อไป

### สรุป

PLE เป็นเทคนิคสีเขียวที่ช่วยลดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมและประหยัดค่าใช้จ่ายในแง่ของการใช้ตัวทำละลายในปริมาณน้อย PLE เป็นการสกัดที่ใช้อุณหภูมิและความดันสูงซึ่งทำได้ง่าย รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพสูงในการสกัดสารจากพืชสมุนไพร อย่างไรก็ตามเครื่องมือยังคงมีราคาค่อนข้างสูง เพราะอุปกรณ์ควบคุมความดันที่ใช้ในเทคนิคนี้มีราคาแพง ในปัจจุบันสามารถใช้เทคนิค PLE สกัดสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชสมุนไพรหลายชนิดเพื่อเตรียมเป็นโภชนเภสัชภัณฑ์ หรือใช้ในการเตรียมสารสกัดจากพืชสมุนไพรสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญตามตำรับในเภสัชตำรับได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีปัจจัยหลายอย่างที่ควรคำนึงถึงในการสกัดด้วยเทคนิค PLE ได้แก่ สารที่ไวต่อออกซิเจนและแสง สารไม่ทนความร้อน ซึ่งสารเหล่านี้อาจสลายตัวได้ง่ายหากไม่ควบคุมสภาวะในการสกัดให้เหมาะสม กลุ่มสารที่นิยมแยกด้วยเทคนิค PLE มักเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพและมีราคาสูงในท้องตลาด จึงนับว่าคุ้มค่างับราคาเครื่องมือที่ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตามการพิจารณาเลือกใช้เทคนิค PLE จะต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายอย่าง โดยเฉพาะคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของสารสำคัญที่ต้องการสกัด เครื่องมือ งบประมาณ และสิ่งแวดล้อม เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Mustafa A, Turner C. Pressurized liquid extraction as a green approach in food and herbal plants extraction: A review. *Analytica Chimica Acta* 2011; 703(1): 8-18.
2. Castro MDL, Priego-Capote F. Soxhlet extraction: Past and present panacea. *Journal of Chromatography A* 2010; 1217(16): 2383-9.
3. Zaibunnisa AH, Norashikin S, Mamot S, et al. An experimental design approach for the extraction of volatile compounds from turmeric leaves (*Curcuma domestica*) using pressurised liquid extraction (PLE). *LWT-Food Science and Technology* 2009; 42(1): 233-8.
4. Ramos L. Critical overview of selected contemporary sample preparation techniques. *Journal of Chromatography A* 2012; 1221: 84-98.
5. Bicking MKL. EXTRACTION | Analytical Extractions. *Encyclopedia of Separation Science* 2000: 1371-82.
6. Wijngaard H, Hossain MB, Rai DK, et al. Techniques to extract bioactive compounds from food by-products of plant. *Food Research International* 2012; 46(2): 505-13.
7. Piñeiro Z, Palma M, Barroso CG. Determination of catechins by means of extraction with pressurized liquids. *Journal of Chromatography A* 2004; 1026(1-2):19-23.
8. Hu J, Guo Z, Glasius M, et al. Pressurized liquid extraction of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) with bioethanol: An efficient and sustainable approach. *Journal of Chromatography A* 2011; 1218(34): 5765-73.
9. Chen XJ, Guo BL, Li SP, et al. Simultaneous determination of 15 flavonoids in Epimedium using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 2007; 1163(1-2): 96-104.
10. Lee HJ, Kim CY. Simultaneous determination of nine lignans using pressurized liquid extraction and HPLC-DAD in the fruits of *Schisandra chinensis*. *Food Chemistry* 2010; 120(4): 1224-8.
11. Dawidowicz AL, Wianowska D. PLE in the analysis of plant compounds: Part I. The application of PLE for HPLC analysis of caffeine in green tea leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2005; 37(5): 1155-9.
12. Ong E, Woo S, Yong Y. Pressurized liquid extraction of berberine and aristolochic acids in medicinal plants. *Journal of Chromatography A* 2000; 904(1): 57-64.

13. Jiang Y, Li SP, Chang HT, et al. Pressurized liquid extraction followed by high-performance liquid chromatography for determination of seven active compounds in Cortex Dictamni. *Journal of Chromatography A* 2006; 1108(2): 268-72.
14. Péres VF, Saffi J, Melecchi MI, et al. Comparison of soxhlet, ultrasound-assisted and pressurized liquid extraction of terpenes, fatty acids and Vitamin E from *Piper gaudichaudianum* Kunth. *Journal of Chromatography A* 2006; 1105(1-2): 115-8.
15. Choi MP, Chan KK, Leung HW, et al. Pressurized liquid extraction of active ingredients (ginsenosides) from medicinal plants using non-ionic surfactant solutions. *Journal of Chromatography A* 2003; 983(1-2): 153-62.
16. Pitipanapong J, Chitprasert S, Goto M, et al. New approach for extraction of charantin from *Momordica charantia* with pressurized liquid extraction. *Separation and Purification Technology* 2007; 52(3): 416-22.
17. Eng AT, Heng MY, Ong ES. Evaluation of surfactant assisted pressurized liquid extraction for the determination of glycyrrhizin and ephedrine in medicinal plants. *Analytica Chimica Acta* 2007; 583(2): 289-95.
18. Benthin B, Danz H, Hamburger M. Pressurized liquid extraction of medicinal plants. *Journal of Chromatography A* 1999; 837(1-2): 211-9.

---

## คำถาม

### 1. ข้อใดไม่ใช่ข้อดีของเทคนิค PLE

- 1) ประหยัดเวลา
- 2) สะดวก รวดเร็ว
- 3) เครื่องมือราคาถูก
- 4) ลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษ
- 5) มีประสิทธิภาพในการสกัดสูงหากปรับสภาวะการสกัดให้เหมาะสม

### 2. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการสกัดพืชสมุนไพรด้วยเทคนิค PLE

- 1) ความดันในการสกัดอยู่ในช่วง 35-200 บาร์
- 2) อุณหภูมิในการสกัดสูงได้เพียง 50 องศาเซลเซียส
- 3) ประสิทธิภาพของการสกัดขึ้นอยู่กับลักษณะเมตริกซ์ของพืชสมุนไพร
- 4) ประสิทธิภาพของการสกัดขึ้นอยู่กับความชื้นในเมตริกซ์ของพืชสมุนไพร
- 5) ประสิทธิภาพของการสกัดขึ้นอยู่กับ การละลายและการแพร่ของสารในพืชสมุนไพร

### 3. ข้อใดคือสารลดความชื้นที่ใช้ในการสกัดด้วยเทคนิค PLE

- 1) dionium
- 2) glass bead
- 3) hydromatrix
- 4) Triton X-100
- 5) sodium dodecyl sulfate

### 4. ข้อใดจัดเป็น green solvent

- 1) ethanol
- 2) dioxane
- 3) acetonitrile
- 4) formaldehyde
- 5) tetrahydrofuran

5. ข้อได้ผิดเกี่ยวกับเทคนิค PHWE

- 1) คือเทคนิค PLE ที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย
- 2) ที่อุณหภูมิสูงสามารถสกัดสารที่ไม่มีขั้วได้
- 3) เหมาะสำหรับการสกัดสารที่มีขั้วสูงหรือมีขั้วปานกลาง
- 4) อุณหภูมิในการสกัดอยู่ระหว่าง 100 ถึง 374 องศาเซลเซียส
- 5) อุณหภูมิในการสกัดที่สูงขึ้นจะส่งผลให้ dielectric constant ของน้ำมีค่าเพิ่มขึ้น

6. ข้อได้ผิดเกี่ยวกับเทคนิค PLE เมื่อเพิ่มความดันที่อุณหภูมิสูง

- 1) มีผลเพิ่มการถ่ายเทมวลของสารที่ต้องการสกัดออกจากเมตริกซ์ไปสู่ตัวทำละลาย
- 2) ช่วยผลักดันให้ตัวทำละลายเข้าสู่รูพรุนของเมตริกซ์ของพืชสมุนไพรได้ดีขึ้น
- 3) ช่วยให้ตัวทำละลายสัมผัสกับสารที่ต้องการสกัดได้ดีขึ้น
- 4) ทำให้ตัวทำละลายยังคงอยู่ในสถานะของเหลว
- 5) ทำให้เมตริกซ์ของตัวอย่างแตกออก

7. ข้อได้ไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัดคาเฟอีนจากกาแฟได้

- 1) การลดขนาดอนุภาคของเมล็ดกาแฟ
- 2) การปรับอุณหภูมิในการสกัดให้เหมาะสม
- 3) การปรับความดันในการสกัดให้เหมาะสม
- 4) การเลือกใช้ตัวทำละลายที่เหมาะสม
- 5) การเติม neutral glass

8. ข้อได้ผิดเกี่ยวกับเทคนิคคู่ต่อและเทคนิคผสมผสาน

- 1) ใช้ในการสกัดแยกสารและศึกษาโครงสร้างทางเคมี
- 2) เป็นการเชื่อมต่อกันระหว่างเครื่องมือทางโครมาโทกราฟีกับเครื่องมือทางสเปกโตรสโกปี
- 3) มีรายงานว่าใช้แยกสารประกอบฟีนอลได้
- 4) รายงานว่าใช้แยกสารประกอบไฮโดรคาร์บอนได้
- 5) ไม่สามารถนำเทคนิค PLE มาใช้ร่วมกับเทคนิคคู่ต่อและเทคนิคผสมผสานได้



---

9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการสกัด charantin จากมะระขี้นก

- 1) ควรใช้อีเทอร์เป็นตัวทำละลายและสกัดด้วยเทคนิค PHWE
- 2) ควรใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลายและสกัดด้วยเทคนิค PLE
- 3) ควรใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลายแทนการใช้คลอโรฟอร์ม
- 4) ส่วนของ aglycone ละลายได้ดีในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ เช่น คลอโรฟอร์ม
- 5) ส่วนของ glucosides ละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้ว เช่น เอทานอล

10. ควรเลือกใช้ตัวทำละลายชนิดใดในการสกัดไขมันที่มีขั้วต่ำออกจากพืชสมุนไพร ก่อนทำการสกัดสารสำคัญที่มีขั้วสูงด้วยเทคนิค PLE

- 1) เฮกเซน
- 2) เอทานอล
- 3) เมทานอล
- 4) น้ำ
- 5) น้ำผสมเมทานอล





วารสาร ไทยโภษัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความเพิ่มพูนวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (Medication non adherence)

เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. นันทลักษณ์ สถาพรนานนท์  
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1209-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 7 กันยายน 2555

วันที่หมดอายุ: 7 กันยายน 2557

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถอธิบายถึงความหมายของความไม่ร่วมมือในการใช้ยา
2. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถอธิบายถึงผลที่เกิดขึ้นจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถอธิบายถึงวิธีสืบหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
4. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถอธิบายถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยา
5. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถอธิบายถึงแนวทางการแก้ไขความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

### บทคัดย่อ

การรักษาจะได้ผลดีหรือไม่นั้น ปัจจัยที่สำคัญคือการที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งหากผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยาจะทำให้เกิดผลเสียต่างๆมากมายทั้งการรักษาที่ไม่ได้ผล อาจมีอาการรุนแรงขึ้น หรืออาจมีการดื้อยาที่เกิดจากการไม่ใช้ยาปฏิชีวนะอย่างต่อเนื่อง การสูญเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้น เป็นต้น วิธีการสืบหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยานั้นสามารถทำได้หลายวิธีทั้งทางตรง ได้แก่ การวัดปริมาณยาที่อยู่ในกระแสเลือด หรือทางอ้อมได้แก่ การให้ผู้ป่วยบันทึกเวลาที่ใช้ยา การวัดผลการรักษา การสัมภาษณ์ หรือการนับยาที่เหลือ โดยแต่ละวิธีนั้นจะมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ได้แก่ ภาวะความเจ็บป่วย ยาและแบบแผนการรักษา บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง และผู้ป่วย การแก้ไขปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยานั้นทำได้โดยการให้คำแนะนำทั้งในเรื่องโรคและการใช้ยา การปรับความเชื่อ การวางแผนการรักษาให้เหมาะสม ตลอดจนเน้นให้ผู้ป่วยเข้ามามีส่วนร่วมในการวางแผน

แผนการรักษา การที่เภสัชกรมีความเข้าใจในเรื่องความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจะช่วยป้องกันและแก้ไขพฤติกรรมดังกล่าวได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผน การรักษา ร่วมกับบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ต่อไป

คำสำคัญ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา การไม่ใช้ยาตามสั่ง ความร่วมมือในการใช้ยา การใช้ยาตามสั่ง

## บทนำ

ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (Drug related problem; DRP) ที่สำคัญปัญหาหนึ่งที่เภสัชกรควรจะมีบทบาทในการแก้ไข<sup>1-2</sup> ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาจะทำให้การรักษาไม่ได้ผลอย่างเต็มที่ เกิดความล้มเหลวในการรักษา บทความนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อให้ข้อมูลเกี่ยวกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ผลที่เกิดขึ้น วิธีการสืบหา การป้องกันและแก้ไขปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา โดยที่เภสัชกรผู้สนใจจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ในการปฏิบัติงานบริบาลทางเภสัชกรรมเพื่อให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมายต่อไป

## ความหมายของ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (Medication non adherence)

ความร่วมมือในการใช้ยา หรือ Medication adherence นั้น เป็นคำที่มีความหมายที่ในทางบวก หรือความหมายที่ดีมากกว่าเมื่อเทียบกับคำว่า การใช้ยาตามสั่ง หรือ medication compliance เช่นที่เคยใช้กันมา อีกคำหนึ่งที่มีใช้กันคือ “Medication concordance” ซึ่งเป็นคำที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยและแพทย์มีการตกลงร่วมกันถึงแผนการรักษา โดยผู้ป่วยเองจะเป็นผู้ตัดสินใจเลือกแผนการรักษาของตัวเอง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันความหมายของคำทั้งสามยังมีความหมายใกล้เคียงกันและสามารถใช้แทนกันได้<sup>3,4</sup> นอกจากคำที่ใช้ดังกล่าวแล้ว Chrisholm-Burns M. และ Spivey CA. (2008) ยังได้เสนอคำว่า Pharmacoadherence ซึ่งเป็นคำที่หมายถึงเฉพาะพฤติกรรมความร่วมมือที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาตามแผนการรักษาที่ผู้ป่วยมีส่วนร่วมวางแผนกับบุคลากรทางการแพทย์<sup>5</sup>

การไม่ใช้ยาตามสั่ง (Medication non compliance) หมายถึง การที่ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแผนการรักษา หรือคำแนะนำที่ได้รับจากแพทย์หรือเภสัชกร เนื่องจาก คำว่า “ความร่วมมือในการใช้ยา” (Medication adherence) จะเป็นการเปิดบทบาทของผู้ป่วยให้มีส่วนร่วมในการให้ความร่วมมือในการรักษาตัวเองมากขึ้น ผู้ป่วยจะไม่ใช่เป็นฝ่ายที่ต้องรอรับคำสั่งของแพทย์แล้วปฏิบัติตามเหมือนคำว่า “การใช้ยาตามสั่ง” ดังนั้นความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Medication non adherence) จึงหมายถึงการที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาที่แพทย์ที่แนะนำให้โดยที่ผู้ป่วยได้รับทราบและเข้าใจแผนการรักษาแล้ว<sup>3,6</sup>

ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (Medication non adherence) จะตรงกันข้ามกับความร่วมมือในการใช้ยา (Medication adherence) ในการวางแผนการรักษาบุคลากรทางการแพทย์ ต้องการให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาให้มากที่สุด ซึ่งแสดงว่าจะต้องลดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาให้มึน้อยที่สุด Osterberg L และ Blaschke T (2005)<sup>3</sup> ให้ความเห็นไว้ว่า การศึกษาเรื่องความร่วมมือในการใช้ยา มักจะรายงานตัวแปรที่เกี่ยวข้องได้ทั้งความร่วมมือและไม่ร่วมมือในการใช้ยา โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง เช่นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน เป็นต้น จะยอมรับกันว่าผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา เมื่อยานั้นถูกใช้ไป 80-120 % ของจำนวนยาที่แพทย์สั่งใช้หรือจ่ายให้ แต่สำหรับความร่วมมือในการใช้ยาของการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ที่เหมาะสมควรอยู่ในระดับที่สูงกว่าร้อยละ 95 ซึ่งจะสูงกว่าเกณฑ์ของโรคเรื้อรังอื่นๆที่กล่าวข้างต้น<sup>3, 7-8</sup> อัตราความร่วมมือในการใช้ยามักจะคำนวณในรูปของร้อยละของยาที่ผู้ป่วยใช้จริงเทียบกับยาที่สั่งจ่ายให้ในช่วงเวลาหนึ่ง ตัวอย่างได้แก่ หากผู้ป่วยได้รับยาที่จ่ายให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 7 วันแต่ผู้ป่วยรับประทานเพียงวันละ 2 เม็ดเป็นเวลา 5 วัน ผู้ป่วยรายนี้จะมีความร่วมมือในการใช้ยาเพียง 36 % (10/28)<sup>3,9</sup>

ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มีผู้ทำการศึกษาถึงปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคเรื้อรังพบว่า ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 43 ถึงร้อยละ 78<sup>3</sup> สาเหตุที่อัตราความร่วมมือในการใช้ยามีความแตกต่างกันมากนี้ เนื่องจากในแต่ละการศึกษาใช้กลุ่มผู้ป่วยแตกต่างกัน มีเกณฑ์การวัด หรือเครื่องมือที่ใช้ที่แตกต่างกัน<sup>3-4</sup>

จากการรวบรวมเอกสารต่างๆ<sup>6,10-11</sup> สรุปได้ว่าความไม่ร่วมมือในการใช้ยาครอบคลุมถึงประเด็นต่างๆต่อไปนี้

1. การใช้ยามากเกินกว่าที่แพทย์สั่ง
  - 1.1 ใช้ยาในขนาดที่มากกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง
  - 1.2 ใช้ยามากกว่าจำนวนครั้งที่แพทย์สั่งหมายถึงจำนวนครั้งต่อวัน หรือการใช้นานเกินกว่าจำนวนวันที่แพทย์สั่ง
2. การใช้ยาน้อยกว่าที่สั่ง
  - 2.1 ใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง
  - 2.2 ใช้ยาน้อยกว่าจำนวนครั้งที่แพทย์สั่ง
  - 2.3 หยุดยาก่อนที่แพทย์สั่ง
  - 2.4 ไม่ใช้ยา

การหยุดยาก่อนกำหนด นั้นพบได้เสมอในรายงานการวิจัยเกี่ยวกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยา เช่น เมื่ออาการของผู้ป่วยดีขึ้นแล้ว ผู้ปกครองจะให้ผู้ป่วยเด็กจะหยุดยาก่อนกำหนด<sup>12</sup>

### 3.การใช้ยาผิดเทคนิค

4.การใช้ยาเสื่อมคุณภาพหรือหมดอายุ

5.การใช้ยาอื่น นอกเหนือจากแพทย์สั่ง ซึ่งอาจจะเกิดปฏิกิริยากับยาที่แพทย์สั่งใช้

6.การไม่มาตามนัด หรือขาดการติดต่อกับแพทย์ (Drop out) ทำให้ไม่มีการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

### ผลที่เกิดขึ้นจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

เมื่อผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่ให้ความร่วมมือที่จะปฏิบัติตามที่แพทย์แนะนำนั้น จะมีผลเสียเกิดขึ้นมากมาย<sup>3,4</sup> ซึ่งหากแบ่งตามผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการให้การรักษาผู้ป่วย (outcome of drug therapy) ตาม ECHO model ซึ่งเป็นแนวคิดของ Kozma และคณะ<sup>13</sup> จะแบ่งผลลัพธ์ออกเป็น 3 ส่วน คือ ผลลัพธ์ด้านคลินิก ผลลัพธ์ด้านเศรษฐศาสตร์ และผลลัพธ์ด้านมานุษยวิทยา (Clinical Economic and Humanistic outcomes) ได้แก่

**1. ผลลัพธ์ด้านคลินิก (Clinical outcomes)** อาการของโรคไม่ทุเลา ผลการรักษาล้มเหลว หรือกรณีหยุดยาปฏิชีวนะก่อนกำหนดอาจทำให้เชื้อดื้อยาได้ ทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนแบบแผนการรักษา เปลี่ยนยาที่ใช้ ซึ่งอาจเป็นยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้น จากการศึกษาของ Balkrishnan R. และคณะ (2003)<sup>14</sup> พบว่า การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเข้ารับการรักษาตัวของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

และ Wilson TE และคณะ<sup>15</sup> (2002) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์มีผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดในระดับที่ตรวจวัดได้ร้อยละ 67.7 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาที่พบผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดในระดับที่ตรวจวัดได้เพียงร้อยละ 56.3 จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดในระดับที่ตรวจวัดได้ระหว่างกลุ่มที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาและกลุ่มที่ไม่ให้ความร่วมมือนั้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

**2. ผลลัพธ์ด้านเศรษฐศาสตร์ (Economic outcomes)** มีการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์เพิ่มมากขึ้น ทั้งค่าใช้จ่ายทางตรงและค่าใช้จ่ายทางอ้อม ค่าใช้จ่ายทางตรงเกิดจากการที่ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนการรักษา เปลี่ยนยาที่ใช้ อาจมีการสั่งใช้ยาที่มีราคาแพงขึ้น และค่าใช้จ่ายทางอ้อมเกิดจากการเสียเวลาทั้งของบุคลากรทางการแพทย์และของผู้ป่วยแทนที่จะใช้เวลาของตนไปปฏิบัติงานอื่นอย่างเต็มความสามารถกลับต้องใช้เวลาเพื่อแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

มีรายงานสำรวจพบว่าผู้ป่วยของประเทศสหรัฐอเมริกาที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานั้น มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 33-69 ที่เกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่ไม่ควรเกิดขึ้นถึงประมาณ 100 พันล้านดอลลาร์ต่อปี<sup>3</sup>

**3. ผลลัพธ์ด้านมนุษยวิทยา (Humanistic outcomes)** เป็นผลที่ตามมาของโรคหรือผลการรักษาต่อสถานะของผู้ป่วย เช่น ความพึงพอใจของผู้ป่วย หรือ คุณภาพชีวิต (Quality of life) เป็นต้น

ในด้านความพึงพอใจ หากผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา จะทำให้การวิเคราะห์แผนการรักษาผิด แพทย์ผู้ดูแลอาจเข้าใจว่ายาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ไม่ได้ผล ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยและตัวผู้ป่วยเองเกิดความไม่พึงพอใจต่อผลการรักษา การศึกษาของ Harris LE และคณะ (1995) พบว่า ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจะส่งผลให้ความพึงพอใจของผู้ป่วยลดลง<sup>16</sup>

ในด้านคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพ (Health-Related Quality of Life) ซึ่งหมายถึงคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพโดยรวม ทั้งสุขภาพด้านกายภาพ (physical health) สุขภาพด้านจิตใจ (mental health) สุขภาพด้านสังคม (social health) และภาวะสุขภาพโดยทั่วไป (general health) ซึ่งการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพจะทำให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถเข้าใจว่าโรคและการรักษามีผลกระทบอย่างไรต่อชีวิตของผู้ป่วยจากมุมมองของผู้ป่วยเอง (patient perspective)<sup>17</sup> ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างคุณภาพชีวิต และพฤติกรรมความไม่ร่วมมือในการใช้ยา หากผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาดี น่าจะสามารถควบคุมอาการของโรคได้ และคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพของผู้ป่วยน่าจะดีด้วย<sup>4,12,18-19</sup>

### วิธีการสืบหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

การสืบหาว่าผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่นั้นทำได้หลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกันไป<sup>3,5-6,9</sup> ดังนี้

#### 1. วิธีสืบหาโดยตรง ได้แก่

1.1 การเฝ้าสังเกตพฤติกรรมของผู้ป่วย เป็นการสังเกตการใช้ยาของผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งค่อนข้างแม่นยำ แต่มีข้อเสียที่ไม่สามารถปฏิบัติได้เป็นประจำตลอดเวลา และผู้ป่วยเองอาจสามารถซ่อนยาไว้ในปากแทนที่จะกลืนตามปกติ

1.2 การดูปริมาณยาในร่างกาย โดยการเจาะเลือด เก็บปัสสาวะหรือน้ำลาย แล้วนำส่งวิเคราะห์หาปริมาณยา หรือการตรวจวัด Biological marker ต่างๆ ลักษณะการวิเคราะห์เช่นนี้ขึ้นกับความไวของการทดสอบ และยังขึ้นอยู่กับตัวแปรหลายชนิด เช่น สูตรตำรับยา ระบบการดูดซึม การย่อย ระบบเมตาบอลิซึม การขับถ่าย ภาวะการทำงานของไตของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงภาวะ “White coat adherence” ซึ่งเป็นภาวะที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา หรือปฏิบัติตามตามแพทย์แนะนำเพียงระยะเวลาสั้นๆ เช่น 5 วัน ก่อนหรือหลังจากพบแพทย์<sup>3,20</sup> ซึ่งอาจทำให้การสรุปข้อมูลความไม่ร่วมมือในการใช้ยาคคลาดเคลื่อนจากความ

เป็นจริง นอกจากนี้ยังไม่สามารถทำได้ในยาทุกตัวเนื่องจากข้อจำกัดทางกระบวนการวิเคราะห์ ทั้งยังมีราคาแพงและผู้ป่วยอาจจะต้องเจ็บตัวจากการเจาะเลือด

## 2. วิธีสืบหาทางอ้อม เป็นวิธีที่ปฏิบัติจริงได้มากกว่าวิธีสืบหาทางตรง ได้แก่

2.1 การให้ผู้ป่วยบันทึกวันและเวลาที่ใช้ยาเอง วิธีนี้ยังไม่น่าเชื่อถือนักเพราะขึ้นกับผู้ป่วยเป็นหลัก ผู้ป่วยอาจไม่ลงบันทึก หรือบันทึกไม่ตรงกับความเป็นจริง

2.2 การดูปริมาณยาที่ใช้หรือยาที่เหลือ อาจทำได้โดยการวัดปริมาณยาที่เหลือโดยการนับ การตวง โดยให้ผู้ป่วยนำยาที่เหลือมาแสดง หรือติดตามเยี่ยมผู้ป่วยที่บ้าน เป็นวิธีที่นิยมอีกวิธีหนึ่ง Zora JA. และคณะให้ความเห็นว่าข้อมูลที่ได้จากวิธีนี้จะน่าเชื่อถือมากกว่าข้อมูลที่ได้จากวิธีการที่ให้ผู้ป่วยจดบันทึกเอง<sup>21</sup> ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ยาที่ ผู้ป่วยนำมานับอาจไม่ใช่ยาที่เหลือทั้งหมดจริงๆ

2.3 การใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ เพื่อบันทึกการยาที่ใช้ ตัวอย่างได้แก่ Nebulizer Chronolog ซึ่งเป็นอุปกรณ์ อิเล็กทรอนิกส์ขนาดเล็กใช้ในการติดตามการใช้ยาพ่นของผู้ป่วยโรคหอบหืด ที่มีกลไกในการบันทึกเวลาและวันที่ผู้ป่วยใช้ยาไว้ด้วยความแม่นยำ จากการศึกษาของ Mawhinney และคณะ (1991) ทำการศึกษาพฤติกรรมการใช้ยาพ่น<sup>22</sup> โดยให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษาทราบว่าตัวเองกำลังถูกศึกษาพฤติกรรมการใช้ยา แต่ผู้ป่วยจะไม่ทราบถึงกลไกการทำงานของเครื่อง Nebulizer Chronolog ผลจากการศึกษาพบว่า จำนวนวันที่ผู้ป่วยใช้ยาถูกต้องตามสั่ง คิดเป็นร้อยละ 0 ถึง 77 ของจำนวนวันทั้งหมดที่ผู้ป่วยต้องใช้ยา และเป็นที่น่าสังเกตว่า Nebulizer Chronolog สามารถวัดได้ว่ามีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งทำการปลดปล่อยยาออกจากภาชนะบรรจุถึงกว่า 10 ครั้งในเวลาเดียวกัน ซึ่ง Mawhinney และคณะให้ความเห็นว่าผู้ที่ผู้ป่วยพยายามจะปลดปล่อยยาออกมาในคราวเดียว เพื่อให้ผู้ศึกษาเข้าใจว่า เขาได้ใช้ยาตามแพทย์สั่งแล้วทุกอย่าง ที่ในความเป็นจริงไม่ได้เป็นเช่นนั้น

ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์ดังกล่าวมีราคาแพง มักจะนิยมใช้เพียงในการทำวิจัยเท่านั้น

2.4. การวัดจากพฤติกรรมของผู้ป่วย เช่น การมารับยา หรือมาตรวจตามนัด ซึ่งทำได้ง่าย แต่ยังไม่สามารถยืนยันว่าผู้ป่วยที่มาตามนัดทุกครั้งจะให้ความร่วมมือในการใช้ยา หรือผู้ที่ไม่มาตามนัดจะไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

2.5. การวัดผลการรักษาหรือผลของยาที่เกิดขึ้น เช่น ค่าน้ำตาลในเลือด, ค่าความดันโลหิต เป็นต้น วิธีนี้ทำได้ง่ายแต่ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ เหล่านี้มีความสัมพันธ์ที่ซับซ้อน ผลของยาที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับกับการเปลี่ยนแปลงยา และ ภาวะของร่างกายในขณะนั้นๆ จึงไม่อาจนำผลมาสรุปทันทีว่า ผลการรักษาหรือผลที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย



2.6. การสัมภาษณ์โดยตรงหรือการใช้แบบสอบถาม (Interview หรือ questionnaires) สามารถวัดได้โดยตรงกับตัวผู้ป่วยหรือผู้เกี่ยวข้อง เช่น ญาติ ผู้ปกครอง ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวก ใช้เวลาไม่มาก และค่าใช้จ่ายน้อย Osterberg L และ Blaschke T (2005)<sup>3</sup> ให้ความเห็นว่า วิธีนี้เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการสืบหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลหรือคลินิก แต่ข้อจำกัดของวิธีนี้คือผู้สัมภาษณ์จะต้องมีความชำนาญและไม่ใช้คำถามในลักษณะจับผิด ควรระมัดระวังการที่ผู้ให้สัมภาษณ์ไม่ตอบข้อเท็จจริง หรือเกิดเบื่อหน่าย ถ้ามีข้อคำถามมากเกินไป<sup>23</sup>

การสืบหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยที่ดีที่สุดควรจะทำโดยการใช้หลายวิธีร่วมกัน เช่น การให้ผู้ป่วยบันทึกวันและเวลาที่ใช้ยาเอง ร่วมกับการนับเม็ดยาที่เหลือ หรือ การสัมภาษณ์พร้อมกับการติดตามการมารับยาของผู้ป่วย ซึ่งจะช่วยให้ผลที่ได้มีความแม่นยำที่สุด<sup>23</sup>

### ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

มีผู้สนใจทำการศึกษาค้นคว้าปัจจัยที่เกี่ยวข้องหรือปัจจัยที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาเป็นจำนวนมาก ทั้งนี้เพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงและส่งเสริมเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น ปัจจัยดังกล่าวได้แก่<sup>2-4,8-9,11,14,24-28</sup>

#### 1. ภาวะความเจ็บป่วย

ถ้าผู้ป่วยมีอาการของโรครุนแรงจะให้ความร่วมมือในการใช้ยาสูง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงจะมีแนวโน้มไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ต้องใช้ยาติดต่อเป็นเวลานานจะมีแนวโน้มไม่ร่วมมือในการใช้ยามากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเฉียบพลันที่ต้องใช้ยาในเวลาสั้นๆ

#### 2. ยาและแบบแผนการรักษา

1. คุณสมบัติของยาและลักษณะภาชนะบรรจุ เช่น ยาที่มีรส กลิ่น ไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็กไม่ร่วมมือในการใช้ยา หรือ หากผู้ป่วยซึ่งเป็นคนสูงอายุต้องใช้ยาที่บรรจุในภาชนะที่เปิดยาก เช่น ภาชนะที่เป็น Child Resistant Container อาจจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเปิดใช้ยาได้เอง ทำให้ไม่สามารถนำยาออกมาใช้ได้<sup>4</sup>

2. การที่ยามีราคาสูง อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจฐานะไม่ดี ไม่ร่วมมือในการใช้ยาได้

3. แบบแผนการใช้ยา การใช้ยาหลายขนาน การใช้ยาบ่อยครั้ง และความยุ่งยากในการใช้ยา ถ้าสิ่งเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นความไม่ร่วมมือในการใช้ยาก็คือเพิ่มมากขึ้นด้วย หรือในกรณียาน้ำของเด็กที่แพทย์ระบุปริมาตรยาเป็นเลขเศษส่วน ทศนิยม และอุปกรณ์การตวงยาที่ผู้ใช้ไม่คุ้นเคย จะทำให้ความร่วมมือในการใช้นยาน้อยลง

4. อาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา ถ้ายาทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายหรือรุนแรง แนวโน้มที่ผู้ป่วยจะไม่ร่วมมือในการใช้ยาจะสูง

### 3. บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง

บุคลากรทางการแพทย์เป็นปัจจัยที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา หรือการปฏิบัติตัวตามแบบแผนการรักษา พบว่า ถ้าผู้ป่วยพึงพอใจและเกิดความเชื่อถือนในบุคลากรทางการแพทย์แล้วจะให้ความร่วมมือในการใช้ยาดีขึ้น<sup>3</sup> หากบุคลากรทางการแพทย์ใส่ใจให้ข้อมูลต่างๆ ทั้งในเรื่องสภาวะโรคแก่ผู้ป่วย แผนการรักษา และการใช้ยาที่ถูกต้อง จะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา นอกจากนั้นความสัมพันธ์และความเป็นกันเองระหว่างบุคลากรทางการแพทย์กับผู้ป่วย จะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น

### 3. ผู้ป่วย

ผู้ป่วยเป็นผู้ตัดสินใจในการมาพบแพทย์หรือในการใช้ยา และยังเป็นผู้ที่มีส่วนสำคัญในการประเมินผลการรักษาอีกด้วย หากผู้ป่วยเห็นว่าอาการของตนเองไม่ดีขึ้นจากการรักษา อาจจะไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้น ตัวผู้ป่วยเองจึงเป็นตัวแปรหรือปัจจัยที่สำคัญยิ่งในการให้ความร่วมมือในการใช้ยา ปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ได้แก่

1. ลักษณะทางประชากรศาสตร์ ได้แก่ เพศ อายุ สัญชาติ เศรษฐฐานะ มีผู้ศึกษามากมายเพื่อหาข้อสรุปว่าปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับความไม่ร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่อย่างไร ซึ่งผลที่ได้แตกต่างกันตามกลุ่มประชากรและวิธีการสืบหา<sup>3,9-11,18,26</sup> ตัวอย่างเช่น มีการศึกษาที่พบว่าความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยสัมพันธ์กับปัจจัยเพศ ผู้หญิง (มารดาที่มีบุตรมาก) คนว่างงาน และมีรายได้ต่ำ<sup>11</sup> ส่วน Carballo E. และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยลักษณะทางประชากรศาสตร์กับความร่วมมือในการใช้ยาด้านไวรัสพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาด้านไวรัส คือ อายุ ระดับการศึกษา และ เศรษฐฐานะ<sup>27</sup>

2. ความรู้เรื่องยาของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลที่ถูกต้องเกี่ยวกับยาที่ตนเองจะต้องใช้ มีแนวโน้มที่จะไม่ร่วมมือในการใช้ยา

3. ความเชื่อและการรับรู้ของผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยประสบภาวะความเจ็บป่วยซึ่งเป็นภาวะที่ไม่พึงปรารถนา ผู้ป่วยจะพยายามหาทางที่จะบรรเทาการป่วยโดยเร็ว เช่น ไปพบแพทย์ แต่เมื่ออาการดีขึ้น ผู้ป่วยกลับไม่ร่วมมือในการใช้ยาต่อเนื่องซึ่งเป็นพฤติกรรมที่ผู้ป่วยสร้างขึ้นเพื่อให้ตนเองกลับสู่ภาวะปกติโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้เนื่องจากเชื่อว่าการใช้ยาต่อไปแสดงว่าตัวเองยังป่วยอยู่ ซึ่งเป็นความเชื่อที่ผิดที่ทุกฝ่ายต้องหาทางแก้ไข

ในการทำความเข้าใจกับพฤติกรรมการให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเกี่ยวกับความเชื่อและการรับรู้ของผู้ป่วยนั้น มีทฤษฎีทางสุขภาพที่ใช้มานาน คือ ทฤษฎีแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (Health belief model) ซึ่งเป็นทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับความเชื่อหรือการรับรู้ของผู้ป่วย ซึ่งได้ถูก Rosenstock เผยแพร่ขึ้นมาในปี 1974<sup>29</sup> กล่าวโดยสรุปคือ พฤติกรรมที่สัมพันธ์กับสุขภาพ อาทิ ความร่วมมือในการใช้ยานั้น เกิดขึ้นจากความเชื่อหรือการรับรู้ของผู้ป่วยในเรื่องต่างๆ ได้แก่

การรับรู้ความเสี่ยงที่จะเป็นโรค การรับรู้ความรุนแรงของโรคที่เป็น การรับรู้ผลของโรคที่เกิดจะเป็นอันตรายต่อตัวผู้ป่วย การรับรู้ถึงประโยชน์ และอุปสรรคจากการรักษา โดยความไม่ร่วมมือในการใช้ยานั้นจะเกิดขึ้น เมื่อผู้ป่วยเชื่อหรือรับรู้ว่าการรักษาหรือการใช้ยาของตนนั้นมีประสิทธิภาพน้อย และตัวเองจะได้รับประโยชน์จากการใช้น้อย หากเปรียบเทียบกับผลเสียหรือความไม่สะดวกที่จะเกิดขึ้น เช่น อาการข้างเคียงจากการรักษา หรือค่าใช้จ่ายที่จะต้องเสีย

### แนวทางการแก้ไขความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

ถ้าพิจารณาตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความไม่ร่วมมือในการใช้ยา จะสามารถเสนอแนวทางแก้ไขปัญหาคความไม่ร่วมมือในการใช้ยาได้<sup>3, 9, 30</sup> ดังนี้

#### 1. ภาวะการเจ็บป่วย

การที่แพทย์และบุคลากรที่เกี่ยวข้องเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยรับทราบถึงภาวะโรคที่เขาเป็นตามความเหมาะสม เน้นให้ผู้ป่วยรับทราบความสำคัญของการรักษาและการใช้ยาเพื่อลดภาวะโรคจะช่วยลดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาลงได้

#### 2. ยาและแบบแผนการรักษา

- 2.1 ปรับปรุงสูตรตำรับยาให้มีรส กลิ่น ตลอดจนภาชนะบรรจุให้เหมาะสมกับผู้ป่วย
- 2.2 ยาที่มีราคาสูง ควรจะต้องมีกลไกพิจารณาดำเนินการให้ผู้ป่วยสามารถมีค่าใช้จ่ายโดยสะดวก อาจจะเป็นรูปแบบของระบบประกันสุขภาพต่างๆ การมีระบบประกันสุขภาพ จะทำให้ผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจที่ไม่ดี สามารถมีค่าใช้จ่ายได้ตามความเหมาะสม
- 2.3 การปรับแบบแผนการใช้ยาให้ผู้ป่วยปฏิบัติได้สะดวกขึ้น เช่น เลือกสั่งใช้นาน้อยชาน และ/หรือให้ผู้ป่วยใช้ยาในแต่ละวันให้น้อยครั้งที่สุด โดยอาจเลือกยาที่ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน หรืออาจเปลี่ยนวิถีทางในการบริหารยาให้สะดวกขึ้น

#### 3. บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง

บุคลากรทางการแพทย์ควรที่จะทำความเข้าใจความรู้พื้นฐานของผู้ป่วยและควรวางแผนจัดระบบวันนัด อำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยในเรื่องต่างๆ เพื่อให้ผู้ป่วยพึงพอใจ และให้ความร่วมมือการรักษา การที่บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสนใจซักถามแม้เพียงเล็กน้อยกับผู้ป่วยหรือผู้ป่วย เช่น ถามถึงความถี่ ความรุนแรงของอาการ ผลต่อชีวิตประจำวัน รวมถึง ความเข้าใจในปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วย สิ่งเหล่านี้จะกระตุ้นให้ผู้ป่วยเพิ่มความสนใจในตัวเอง และเพิ่มความพึงพอใจของตัวผู้ป่วยต่อบุคลากรทางการแพทย์ด้วย มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่า เมื่อบุคลากรทางการแพทย์ให้คำแนะนำและปรึกษา ให้ความรู้รวมไปถึงกระบวนการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วย จะทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา และจะทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น<sup>30, 32-34</sup>

#### 4. ผู้ป่วย

4.1 กรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดต่างๆ เช่น ความจำไม่ดี ควรมีการใช้อุปกรณ์ช่วยส่งเสริมการใช้ยา อุปกรณ์ช่วยเตือนความจำ เช่น ปฏิทินแสดงวันที่ต้องใช้ยา กล้องหรือตลับบรรจุยาที่จัดเตรียมเป็นพิเศษ หรือ สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาจากการอ่านฉลากยา ควรมีการจัดทำฉลากยาที่เป็นตัวอักษรใหญ่เป็นพิเศษ หรือเป็นรูปภาพ

4.2 การให้ความรู้และการแนะนำการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความรู้ ความเข้าใจในการใช้ยามากขึ้น

4.3 การปรับเปลี่ยนความเชื่อและการรับรู้ของผู้ป่วย ซึ่งสามารถทำได้โดย

๑๑การแนะนำและปรึกษาเพื่อการปรับเปลี่ยนความเชื่อหรือการรับรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษา และความเสี่ยงของการกำเริบของโรคที่จะเกิดขึ้นหากผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ไม่ยอมรับการรักษา ตามหลักการของทฤษฎีแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (Health belief model)<sup>29</sup> เน้นให้ผู้ป่วยเห็นถึงประโยชน์ของการใช้ยาและการรักษา พร้อมให้คำแนะนำถึงวิธีหลีกเลี่ยงหรือจัดการกับอาการข้างเคียง หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อให้ผู้ป่วยรับรู้ว่าการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นนั้น หลีกเลี่ยงและจัดการได้

๑๑การเน้นให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษาและรับผิดชอบตัวเอง เช่น Self management program ซึ่งโดยหลักการจะกระตุ้นให้ผู้ป่วยรับผิดชอบตัวเอง รู้จักตัดสินใจว่าจะปฏิบัติตัวในภาวะต่างๆ อย่างไร โดยจะมีการให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรคที่เป็นและยาที่ใช้โดยผ่านการอภิปรายปัญหาหรือแลกเปลี่ยนข้อมูลกับผู้ป่วยรายอื่นๆ ซึ่งผลจากโครงการดังกล่าวพบว่าผู้ป่วยแต่ละคนที่เรียนรู้จากโครงการนี้จะมีความร่วมมือในการใช้ยาและควบคุมอาการของโรคได้<sup>31</sup>

#### บทบาทของเภสัชกรในการลดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

เภสัชกร เป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการใช้ยา เพื่อให้การใช้ยาเหมาะสม เกิดประสิทธิภาพ และเภสัชกรเองยังสามารถลดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาได้<sup>32-34</sup> โดยการประเมินแนวโน้มความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย จากนั้นจึงหาวิธีการเพื่อป้องกันและแก้ไขปัญหาดังกล่าว ซึ่งวิธีที่ประสบความสำเร็จในการลดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาควรจะดำเนินการหลายวิธีร่วมกัน ตัวอย่างเช่น การให้ความรู้ คำแนะนำทั้งกับผู้ป่วยเอง และครอบครัว หรือผู้ดูแลผู้ป่วย การใช้อุปกรณ์เตือนความจำ การสนับสนุนให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา เป็นต้น

Osterberg L และ Blaschke T (2005)<sup>3</sup> เสนอแนวทางการแนะนำ หรือให้คำปรึกษาเพื่อลดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งเภสัชกรสามารถนำมาใช้ดัดแปลงกับผู้ป่วยได้ ดังนี้

1. ค้นหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น โดยพิจารณาจากตัวบ่งชี้ต่าง ๆ ได้แก่ การไม่มารับยาตามนัด เมื่อพบผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเช่นมีค่า HBA1C ขึ้นสูง ควรสืบค้นว่า ตัวบ่งชี้ที่พบนี้เกิดจาก ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่<sup>3</sup> โดยการสืบค้นเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่จะส่งผลให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ความทำด้วยความรู้สึกเห็นอกเห็นใจไม่ใช้การจับผิด
2. เน้นให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงคุณค่าของการรักษาและความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยา
3. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาและแบบแผนการรักษา รวมทั้งสภาวะโรค ด้วยเนื้อหาและรูปแบบการให้ข้อมูลที่ปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย
4. กระตุ้นให้ครอบครัว เพื่อน หรือ ชุมชนมีส่วนร่วมในการให้ความช่วยเหลือหรือให้กำลังใจผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น
5. เสริมแรงและให้กำลังใจผู้ป่วยในเวลาที่เหมาะสม
6. พิจารณา ความสามารถของผู้ป่วยในการใช้ยา หากพบว่ามีปัญหาในแบบแผนการให้ยาคงจะมีการปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย อาจจะแนะนำให้แพทย์ปรับเปลี่ยนยาที่เหมาะสมเมื่อจำเป็น เช่น ยาที่มี half life นาน หรือยาในรูปแบบ extended release หรือ ยาที่เป็นแผ่นแปะ เพื่อให้ผู้ป่วยสะดวกในการใช้มากขึ้น

### สรุป

ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยมีปัจจัยต่างๆเข้ามาเกี่ยวข้อง ทั้งในส่วนของโรค ตัวผู้ป่วยเอง แผนการรักษาและยาที่ใช้ รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ เภสัชกร ควรมีบทบาทในการให้ความรู้และคำแนะนำให้ผู้ป่วยเห็นคุณค่าของการรักษา ตลอดจนสืบค้นปัจจัยที่จะก่อให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาและหาทางป้องกัน หรือแก้ไข เพื่อช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น อันจะส่งผลให้ ผลการรักษาดีขึ้นต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Ivey MF, Harvey AK. Whitney lecture. Shifting pharmacy's paradigm. Am J Hosp Pharm. 1993; 50: 1869-1874.
2. Cipolle RJ , Strand LM. and Morley PC. Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide. New York: McGraw-Hill. 2004.
3. Osterberg L. and Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med. 2005; 353: 487-97.
4. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 1st ed. Sabate E, ed. Geneva, Switzerland: WHO Publications; 2003.
5. Chisholm-Burns MA. and Spivey CA. Pharmacoaderence: a new term for a significant problem. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65(7):661-7.
6. Maxine XP. and Anthony SD. Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. Psychiatry. 2007; 6(9) :357-61
7. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: Lessons from research and clinical practice. Clin Infect Dis. 2001; 33(15): 865-72.
8. Tuldra A. and Wu AW. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy. JAIDS. 2002; 31: S 154-57.
9. McDonald HP, Garg AX. and Haynes R.B. Interventions to Enhance Patient Adherence to Medication Prescriptions. JAMA. 2002; 288: 2868-2879
10. Deborah AG, Barudi M. and Unami M. etal. Risk Factors for Non-Adherence and Loss to Follow-Up in a Three-Year Clinical Trial in Botswana. PLoS One. 2011; 6(4) :e18435.
11. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. Br J Gen Pract. 1990; 40(332): 114–116.
12. Rapoff MA. Management of adherence and chronic rheumatic disease in children and adolescents. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 ; 20(2): 301-14.
13. Kozma CM, Reeder CE. and Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. Clin Ther. 1993 ;15(6):1121-32

14. Balkrishnan R, Rajagopalan R. and Camacho FT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. Clin Ther. 2003 ; 25(11) : 2958-71.
15. Wilson TE. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2002; 34(15): 529-34
16. Harris LE, Luft FC. and Rudy DW et.al. Correlates of health care satisfaction in inner-city patients with hypertension and chronic renal insufficiency. Soc Sci Med. 1995 ;41(12) :1639-45.
17. พรรณทิพา ตักดีทอง\*คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ Thai Pharm Health Sci J. 2007;2(3):327-337
18. Murray MD, Morrow DG and Weiner M, et.al C. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2004; 2(1): 36-43.
19. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. Arch Intern Med. 1993; 153: 1863–8.
20. Vermeire E, Hearnshaw H. and Van Royen P. et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001; 26(5):331-42.
21. Zora JA, Lutz CN. and Tinkelman DG. Assessment of compliance in children using inhaled beta adrenergic agonists. Ann Allergy. 1989; 62(5): 406-409.
22. Mawhinney H. and Spector SL. Noncompliance in asthma patients and how to address the problem. Masters in Allergy. 1991; 3(2) : 15-17
23. Jay H. and Marie A. K-W. Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings: Advantages and Limitation. Dis Manage Health Outcomes. 2007; 15( 2). 109-118
24. Nikolaus T, Kruse W. and Bach M, et.al. Elderly patients' problems with medication. Eur J of Clin Pharmacol. 1996; 49(4) , 255-259
25. Piette JD, Heisler M, and Wagner TH. Cost-Related Medication Underuse Among Chronically Ill Adults: the Treatments People Forgo, How Often, and Who Is at Risk. Am J Public Health; 2004; 94(10): 1782-87

26. Gellad, WF, Grenard JL. and Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9(1): 11–23
27. Carballo EC, Carrera I, and Fraga J. et.al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res.* 2004; 13(3): 587-99.
28. Hope CJ, Wu J. and Tu W, Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J. Health Pharm.* 2004; 61(19):2043-9
29. Rosenstock, IM. Historical Origin of the Health Belief Model”, *Health Educ Monogr.*1974; 2 : 328-335.
30. Taitel M, Jiang J and Rudkin K. The impact of pharmacist face-to-face counseling to improve medication adherence among patients initiating statin therapy. *Pat Pref Adher.* 2012; 6: 323-9.
31. Mackey K., Parchman ML and Leykum LK. et al. Impact of the Chronic Care Model on medication adherence when patients perceive cost as a barrier. *Prim. Care Diab.* 2012; 6(2), 137–42
32. Chisholm-Burns MA, Kim LJ and Spivey CA. et al. US pharmacists’ effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* 2010; 48: 923- 33.
33. Banning M. A review of interventions used to improve adherence to medication in older people. *Int J Nurs Stud.* 2009; 46: 1505–15
34. Tabor PA. and Lopez DA. *Comply With Us: Improving Medication Adherence.* *J Pharm Prac.* 2004; 17(3) : 167-181



---

## คำถาม

1. คำที่แสดงว่าผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา เรียงลำดับจากมากไปน้อยคือข้อใด
  - 1) compliance > Adherence > Concordance
  - 2) Adherence > Compliance > Concordance
  - 3) Concordance > Compliance > Adherence
  - 4) Concordance > Adherence > Compliance
  - 5) Adherence > Concordance > compliance
  
2. ข้อใดต่อไปนี้เป็น Phamacoadherence
  - 1) ผู้ป่วยเบาหวานจำกัดการรับประทานอาหารหวาน
  - 2) ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง งดการสูบบุหรี่
  - 3) ผู้ป่วยเป็นโรคหอบใช้ยาพ่นของเพื่อนบ้าน
  - 4) ผู้ป่วยเป็นโรคความดันรับประทานยาที่แพทย์แนะนำให้โดยสม่ำเสมอ
  - 5) มีคำตอบถูกมากกว่า 1 ข้อ
  
3. ผู้ใดที่ควรจะมีบทบาทในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
  - 1) แพทย์
  - 2) เภสัชกร
  - 3) พยาบาล
  - 4) ผู้ป่วย
  - 5) ถูกทุกข้อ
  
4. หากผู้ป่วยได้รับยา Amoxicillin 500 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน แต่ผู้ป่วยไปซื้อยา Amoxillin 250 mg รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้งทานไป 5 วัน ก็หยุดรับประทาน ผู้ป่วยมีอัตราความร่วมมือในการใช้ยาเท่าไร
  - 1) 0
  - 2) 15
  - 3) 71
  - 4) 80
  - 5) 100

5. ความร่วมมือต่อการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ที่เหมาะสมควรอยู่ในระดับใด
- 1) สูงกว่าร้อยละ 80
  - 2) สูงกว่าร้อยละ 90
  - 3) สูงกว่าร้อยละ 95
  - 4) ร้อยละ 80-120
  - 5) ขึ้นกับยาต้านไวรัสที่ใช้
6. ในกรณีใดต่อไปนี่ ที่แสดงได้ชัดเจนที่สุดว่า ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา
- 1) ผู้ป่วยยอมรับเองว่าไม่กินยา
  - 2) ผู้ป่วยมีค่า HBA1C สูงขึ้น
  - 3) ผู้ป่วยไม่มาโรงพยาบาลตามนัด
  - 4) ผู้ป่วยมีอาการแฉ่ง
  - 5) ผู้ป่วยมียาเหลือ
7. จากปัจจัยด้านภาวะการเจ็บป่วย ผู้ป่วยโรคใดต่อไปนี่ น่าจะมีความร่วมมือในการใช้ยาสูงที่สุด
- 1) ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง
  - 2) ข้ออักเสบเฉียบพลัน
  - 3) ไขมันในเลือดสูง
  - 4) ซึมเศร้า
  - 5) ทุกข้อไม่แตกต่างกัน
8. จากปัจจัยด้านยาและแบบแผนการรักษา ข้อใดน่าจะทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาสูงที่สุด
- 1) Cetirizine 10 mg 1 tab hs
  - 2) Salbutamol Inhaler 1 puff pm. q 4 hrs.
  - 3) Cholestyramine 1/8 ซอง q 8 hrs
  - 4) Terbutaline Turbuhaler 1 puff bid
  - 5) ทุกข้อไม่แตกต่างกัน

- 
9. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับกรรับรู้ตามแนวทางทฤษฎีแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (Health belief model)
- 1) แก่มากแล้ว กินยาไปก็เปลืองยา
  - 2) ยานี้กินไปก็ไม่หาย สู้อาหลูกกลอนของเพื่อนบ้านไม่ได้เลย
  - 3) มะเร็งปากมดลูกน่ากลัว ฉีดวัคซีนน่าจะดี
  - 4) ไม่มีเงินซื้อยามากิน
  - 5) กินยานี้ที่ไร ไขขึ้นทุกที สงสัยแพ้ยา
10. ข้อใดต่อไปนี้ ที่สามารถช่วยกระตุ้นให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา ได้
- 1) การปรับขนาด และ รูปแบบยา ให้สะดวกแก่การใช้
  - 2) การใช้ปฏิทิน หรืออุปกรณ์ ช่วยเตือนความจำเมื่อต้องใช้ยา
  - 3) การพูดคุยซักถามอาการเจ็บป่วย เพื่อสร้างการมีส่วนร่วมในการรักษา
  - 4) การกระตุ้นผู้ป่วยให้เห็นประโยชน์หรือคุณค่าของการรักษา
  - 5) ถูกทุกข้อ





วารสาร ไทยโภษัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม

### Anti-inflammatory of Ginseng

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญพรรณ เวชวิทย์ขลัง  
ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1211-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 5 พฤศจิกายน 2555

วันที่หมดอายุ: 5 พฤศจิกายน 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงสารที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบในโสม
2. เพื่อให้ทราบถึงกลไกต้านการอักเสบของโสม

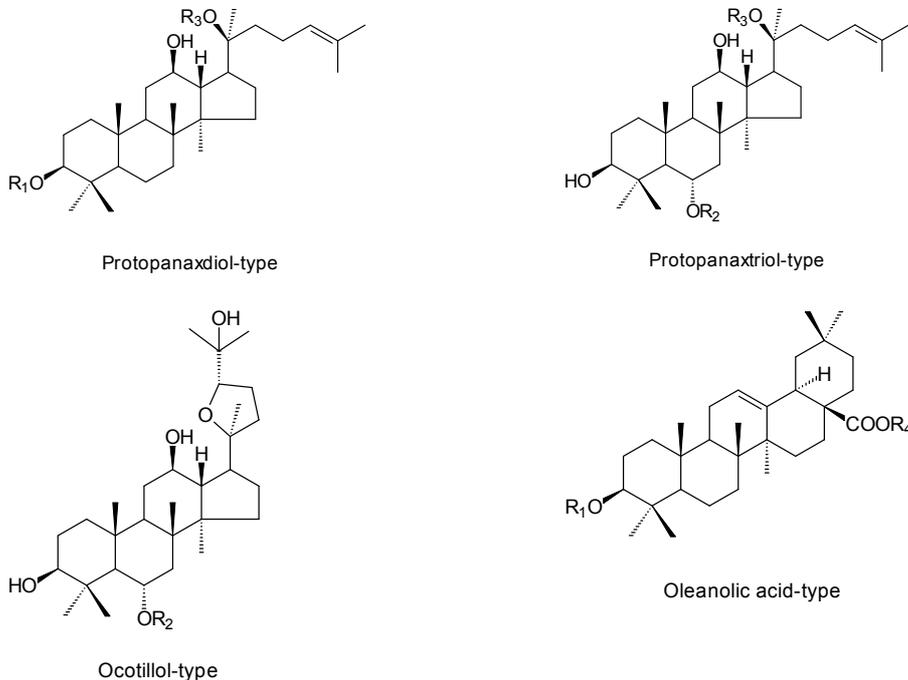
#### บทคัดย่อ

โสมเป็นสมุนไพรที่ถูกนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคมาอย่างยาวนาน โสมมีข้อบ่งชี้ในการรักษาที่หลากหลาย จากการศึกษาพบว่าโสมสามารถควบคุมการอักเสบ โดยสารออกฤทธิ์เป็นสาร saponin กลุ่ม protopanaxdiol และ protopanaxtriol ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบที่เนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิดต่อการสังเคราะห์ proinflammatory cytokines, ยับยั้งระบบ complement ชนิด classic pathway, ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ nitric oxide synthase, cyclooxygenase และ indoleamine 2,3-dioxygenase และต้านการอักเสบจากอนุมูลอิสระได้ โสมจึงมีแนวโน้มที่ดีที่จะนำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคอันเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบ

คำสำคัญ      ginseng   anti-inflammatory   ginsenoside   NOS   COX

## บทนำ

โสมเกาหลี (*Panax ginseng*) เป็นพืชหลายปี (perennial plant) อยู่ในวงศ์ Araliaceae รากถูกนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรที่มีคุณค่าของชาวเอเชียตะวันออกโดยเฉพาะชาวจีนและชาวเกาหลีมานานกว่า 2,000 ปี ดังปรากฏในตำรายาจีนเล่มแรกที่ชื่อ Shen Nong Ben Cao Jing คำว่า *Panax* นั้นตั้งโดยนักพฤกษศาสตร์ชาวรัสเซีย Carl Anton Meyer ในปี ค.ศ. 1834 มาจากคำภาษากรีกว่า pan ที่แปลว่าทั้งหมด กับ axos ที่แปลว่า รักษา สำหรับ *ginseng* มาจากภาษาจีน คือ renseng ที่แปลว่า คน<sup>1</sup> เนื่องจากรากโสมเกาหลีมีลักษณะคล้ายคน นอกจากโสมเกาหลีแล้วยังมี *P. quinquefolius* ที่พบทางตอนใต้ของแคนาดาและสหรัฐอเมริกา *P. japonicas* ปลูกที่ญี่ปุ่น *P. notoginseng* ปลูกที่จีน *P. pseudoginseng* ปลูกที่เนปาลและทางตะวันออกของหิมาลายา และ *P. vietnamensis* ปลูกที่เวียดนาม สารในโสมถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มตามโครงสร้าง ได้แก่ protopanaxdiol (PPD), protopanaxtriol (PPT), oleanane, ocotillol และ modified skeleton (PPD และ PPT มีโครงสร้างหลักเป็น dammarane type) ดังแสดงในรูปที่ 1 สาร saponin กลุ่ม ginsenoside ที่เป็นสารออกฤทธิ์กลุ่มสำคัญจะเป็นสมาชิกอยู่ในทั้ง PPD (เช่น ginsenoside Ra1 (G-Ra1), G-Ra2, G-Ra3, G-Rb1, G-Rb2, G-Rb3, G-Rc, G-Rd, G-Rg3, G-Rh2 G-Rs1 เป็นต้น) และ PPT (เช่น G-Re, G-Rf, G-Rg1, G-Rg2, G-Rh1 เป็นต้น)<sup>2</sup>



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างหลักของสารที่พบในโสม

Saponin ของโสมแตกต่างจาก saponin ชนิดอื่นๆตรงที่เป็น triterpenoid dammarane saponin ที่พบเฉพาะในพืชสกุล *Panax* เท่านั้น saponin ของโสมมีพิษต่ำ มีฤทธิ์ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) น้อย และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างจาก saponin ของพืชชนิดอื่น โครงสร้างหลักของ ginsenoside เป็น steroid ที่ประกอบด้วย 17 คาร์บอนอะตอมจัดเรียงตัวเป็นวง 4 วง และความแตกต่างของชนิด ตำแหน่ง จำนวนของโมเลกุลของน้ำตาลที่มาสร้างพันธะ glycosidic ที่ C-3 และ C-6 อาจมีผลให้แต่ละตัวมีฤทธิ์แตกต่างกัน ชนิดและปริมาณของ ginsenoside แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไปในโสมแต่ละชนิดกล่าวคือขึ้นกับสปีชีส์ อายุ ส่วนของพืช ช่วงเวลาที่เก็บเกี่ยว กรรมวิธีการผลิต การสกัด<sup>3,4</sup> รากโสมจะถูกเก็บเกี่ยวเมื่ออายุ 3-6 ปี เมื่อนำไปทำให้แห้งจะได้โสมขาว หากนำรากโสมไปอบไอน้ำจะได้โสมแดง ซึ่งโสมที่ผ่านกรรมวิธีที่ต่างกันจะให้สารองค์ประกอบของ saponin ที่แตกต่างกัน โดยมีรายงานว่าฤทธิ์ของโสมจะดีขึ้นเมื่อนำรากโสมไปผ่านขบวนการให้ความร้อน ซึ่งมีผลให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของ ginsenoside ให้มีขั้วลดลง<sup>5,6</sup> โดยสารที่เป็นเอกลักษณ์ของโสมที่ผ่านการอบไอน้ำที่ 100°C หรือโสมแดง คือ G-Rg3, G-Rg5, G-Rg6, G-Rh2, G-Rh3, G-Rh4, G-Rs3 และ G-F4<sup>6,7</sup> ginsenosides บางชนิดมีในปริมาณน้อยในโสมแต่ก็เชื่อว่ามีผลต่อฤทธิ์ของโสมที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย โดยสันนิษฐานว่า ginsenosides แต่ละชนิดต่างก็มีผลต่อเนื้อเยื่อของร่างกายมนุษย์<sup>8</sup>

โสมเป็นสมุนไพรที่มีประวัติการใช้มาอย่างยาวนาน มีข้อบ่งใช้หลากหลายและจัดว่ามีความปลอดภัย โสมถูกนำมาใช้รักษาความผิดปกติของร่างกาย เช่น การอักเสบ โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง และเพิ่มความแข็งแรงให้กับร่างกาย เป็นต้น<sup>9</sup> ซึ่งในปัจจุบันพบว่าโรคหลายชนิด เช่น โรคซึมเศร้า<sup>10</sup> มะเร็ง ข้ออักเสบรูมาตอยด์ ฯลฯ มีความสัมพันธ์กับกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกาย ดังนั้นการเรียนรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ด้านการอักเสบของโสมจะช่วยให้เราเข้าใจและสามารถนำโสมมาใช้ประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคอันเนื่องมาจากการอักเสบได้

### กลไกการอักเสบ

ตามปกติการอักเสบของร่างกายมนุษย์เกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อการบาดเจ็บ (trauma), จากการที่เนื้อเยื่อได้รับความเสียหายแล้วเกิดการกระตุ้นเส้นประสาท nociceptor และจากการติดเชื้อ (infection)<sup>11, 12</sup> ซึ่งการอักเสบแบบเฉียบพลันจะมีการอักเสบเกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหลายวันถึงหลายอาทิตย์ และมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ส่วนการอักเสบแบบเรื้อรังเป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นยาวนานกว่า 4 สัปดาห์ มีผลทำให้เนื้อเยื่อเสียหาย เช่น เกิดการเสื่อมของเส้นประสาท หรือสามารถทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

การอักเสบที่เนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นจากระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวแต่กำเนิด (innate immunity) ร่วมกับสารที่หลั่งจากเซลล์และสารจากพลาสมา เช่น cytokines, prostaglandins, leukotrienes, platelet activating factor (PAF), bradykinin, histamine, interferons (IFN) และ complement system ซึ่งขบวนการอักเสบชนิดนี้เกิดจากการต่อต้านการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียของร่างกาย กล่าวคือเมื่อ macrophages, neutrophils และ dendritic cell กลืนกินไวรัสหรือแบคทีเรียแล้ว จะมีการปล่อยโปรตีนของไวรัสหรือผนังเซลล์ของแบคทีเรียบางส่วนออกมา ซึ่งโปรตีนเหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำและกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองทำให้เกิดการอักเสบ ด้วยการหลั่งสารสื่อกลางทางเคมี (chemical mediators) เช่น histamine, nitric oxide (NO), prostaglandins E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) และ leukotrienes ออกมา<sup>13</sup> สารสื่อกลางทางเคมีเหล่านี้จะมีผลให้ leukocytes เคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดไปรวมตัวบริเวณเนื้อเยื่อที่อักเสบ เช่นเดียวกันหากร่างกายได้รับบาดเจ็บหรืออักเสบ ความเป็นกรดที่เพิ่มขึ้นของเซลล์ที่บาดเจ็บร่วมกับสาร bradykinin ที่ไหลเวียนในกระแสเลือด และรวมกับ macrophages และ dendritic cell สามารถกระตุ้นให้ leukocyte เคลื่อนตัวไปยังบริเวณที่บาดเจ็บ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อหรือบาดเจ็บ leukocytes จะหลั่งสารกลุ่ม proinflammatory cytokines เช่น tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), IFN และ colony stimulating factors (CSFs) และ chemokines เช่น macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein-1<sup>14</sup> และผลิตภัณฑ์อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ขึ้น การหลั่งของ cytokines เมื่อเกิดการบาดเจ็บหรือติดเชื้อจะทำให้หลอดเลือดบริเวณนั้นขยายตัว เลือดจึงไหลเวียนมามากขึ้นทำให้เกิดอาการร้อนและแดง ในขณะที่เดียวกันก็ทำให้ระยะห่างระหว่าง endothelial cell ขยายตัว ซึ่มีโปรตีนและของเหลวจึงรั่วออกจากหลอดเลือด ทำให้บริเวณที่อักเสบเกิดอาการบวม อีกทั้งมีผลกระตุ้น complement system, fibrinolytic system, clotting system และ kinin system

จากการศึกษาพบว่าสารสื่อกลางทางเคมีที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น TNF- $\alpha$ , NO และ PGE<sub>2</sub> รวมถึงเอนไซม์ที่สังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> ได้แก่ nitric oxide synthase (NOS) และ cyclooxygenase (COX) ตามลำดับ มีบทบาทอย่างมากในการควบคุมการอักเสบอันเนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกัน<sup>15</sup> ดังจะเห็นได้จาก TNF- $\alpha$  ที่หลั่งมากเกินจาก macrophage และ T cell มีผลทำลายเนื้อเยื่อ และสามารถเร่งการผลิตสารกระตุ้นการอักเสบอื่นๆที่จะนำไปสู่การอักเสบเรื้อรัง ดังจะเห็นได้จากผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) จะมีระดับ TNF- $\alpha$  ในเลือดและในเนื้อเยื่อที่สูง<sup>16</sup> ส่วน NO ชนิดที่จะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายจะมาจากการสังเคราะห์ในขณะที่ร่างกายเป็นโรคด้วยเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) เนื่องจาก iNOS เป็น proinflammatory enzyme ที่ถูกสังเคราะห์เพิ่มขึ้นในเซลล์ของเนื้อเยื่อที่กำลังอักเสบโดยการกระตุ้นของ IFN- $\gamma$  และ



lipopolysaccharide (LPS, เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรีย)<sup>17</sup> ในขณะที่ PGE<sub>2</sub> เป็นสารสื่อกลางการอักเสบที่สังเคราะห์มาจาก arachidonic acid ด้วยเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2)<sup>18</sup> เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องอีกชนิดคือ cAMP phosphodiesterase (cAMP PDE) ซึ่งมีบทบาทในการเปลี่ยน cAMP (3'-5'-cyclic adenosine monophosphate) ให้เป็น AMP (adenosine-5'-monophosphate) จึงสำคัญต่อการลดลงของปริมาณ cAMP ในเซลล์ ทำให้ cAMP ลดความสามารถในการกระตุ้น protein kinase A (PKA) ซึ่งมีผลทำให้การกระตุ้นการสังเคราะห์ DNA, mRNA ของ iNOS และ COX-2 ลดลง

สำหรับ ROS ที่เกิดขึ้นสามารถเพิ่มขึ้นที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด<sup>19</sup> ผ่านทางกลไกการกระตุ้น nuclear factor-kappaB (NF-KB) ซึ่งเป็น transcription factor ของยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ อย่างไรก็ตามในสภาวะที่ร่างกายเกิด oxidative stress ร่างกายจะมีกลไกป้องกันตนเองผ่านทาง Nrf-2ARE pathway<sup>20</sup> กล่าวคือ อนุมูลอิสระสามารถทำปฏิกิริยากับ Nrf2-Keap1 ใน cytoplasm ทำให้ nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) แยกตัวออกมา จากนั้นเข้าจับกับ basic leucine zipper partner (bZip) เป็น dimer ภายในนิวเคลียส ซึ่ง Nrf2-bZip จะเข้าจับที่ antioxidant responsive element (ARE) ที่บริเวณ promoter ของยีน แล้วกระตุ้นให้เกิดการสังเคราะห์ยีนของเอนไซม์ใน Phase II metabolism เช่น glutathione S-transferase (GST), และเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น heme oxygenase 1 (HO-1) เพิ่มขึ้น

กระบวนการอักเสบยังสัมพันธ์กับความสมดุลในการทำงานของ T helper cell type1 (Th1 cell) และ Th2 cell โดย Th1 cell จะหลั่ง cytokines เช่น IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ในขณะที่ Th2 cell จะหลั่งสารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ เช่น IL-4, IL-10, IL-13 เป็นต้น<sup>21</sup> Th1 cell จะหลั่งสารที่ทำให้อักเสบลดลงเมื่อ Th2 cell หลั่งสารดังกล่าวออกมาต้าน ดังนั้นการตอบสนองของ Th1 cell และ Th2 cell ที่สมดุลกันจะทำให้สภาวะการอักเสบหายเป็นปกติ แต่ถ้าเกิดความไม่สมดุลก็จะเกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง<sup>22</sup>

### การศึกษากลไกต้านการอักเสบของโสม

ในการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม นักวิจัยนิยมศึกษาด้วยโมเดลกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น macrophages, microglial cell เป็นต้น ด้วย LPS โดย LPS จะกระตุ้น macrophage ผ่านทาง toll-like receptor-4 (TLR-4) ซึ่งจะเกิดการสร้าง signaling complex ของ protein kinase หลายชนิด เช่น c-Src, Janus kinase (JAK-2) ซึ่ง complex ที่เกิดขึ้นสามารถกระตุ้นเอนไซม์ mitogen activated protein kinase (MAPKs, ประกอบไปด้วย extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) และ p38)<sup>23</sup> โดย MAPKs

เป็นตัวควบคุม transcription factor ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือ NF-KB (คือ transcription factor ประกอบด้วย IKB $\alpha$ , p65 และ p50) และ activator protein-1 (AP-1, คือ transcription factor ประกอบด้วย Jun และ Fos) ซึ่ง p65, p50, Jun และ Fos จะร่วมกันในการถอดรหัสยีนที่จะสังเคราะห์ mRNA ของ iNOS และ COX-2 ต่อไป นอกจากนี้การสังเคราะห์ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IFN- $\gamma$  ยังถูกเหนี่ยวนำได้ด้วย phosphorylation ที่ p38 ของ MAPK และที่ JNK และ translocation ของ NF-KB<sup>24, 25</sup>

### ฤทธิ์ของโสมต่อ iNOS และ COX

#### การศึกษาใน microglial cells และเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS

การต้านการอักเสบของ G-Rg3 และ G-Rh2 ต่อ murine BV-2 microglial cells พบว่า G-Rg3 จะมีฤทธิ์ที่ต่ำกว่า G-Rh2 โดยสันนิษฐานว่าฤทธิ์ของ G-Rg3 เกิดเมื่อมันถูกเมแทบอลิซึมไปเป็น G-Rh2 ที่ลำไส้ G-Rh2 สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO โดยสัมพันธ์กับการลดลงของโปรตีนและ mRNA ของ iNOS และสามารถยับยั้งการแสดงออกของ COX-2, TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  และสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ IL-10 โดยกลไกของ G-Rh2 จะเกิดผ่านการยับยั้ง AP-1 และ PKA pathway<sup>26</sup> ผลของ G-Rd, G-Rb2, G-Rg1 และ G-Re ต่อ N9 microglial cells พบว่า ginsenoside ทั้ง 4 ชนิดสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TNF- $\alpha$  ได้ และ G-Rg1 และ G-Re สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO ด้วย โดย ginsenoside ไปยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ JNK, c-Jun และ ERK และยับยั้ง NF-KB<sup>27</sup> สารสกัดรากโสมแดงด้วยน้ำ (ประกอบด้วย G-Rb1 (16.3%), G-Rf (7.4%), G-Rg3 (4.6%) และ G-Rh2 (0.1%) เป็นสารหลัก) และ สาร saponin รวมของโสมสามารถยับยั้งการกระตุ้น microglial cell ด้วย LPS ได้ โดยยับยั้งการแสดงออกของ iNOS, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9, เป็นเอนไซม์ที่สัมพันธ์กับการอักเสบชนิดหนึ่ง) และ proinflammatory cytokines และยังสามารถยับยั้งการทำงานของ NF-KB และ MAPKs โดยมี G-Rh2, G-Rh3 และ compound K (คือ [20-O- $\beta$ -(D-glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxadiol], สารที่ได้จากการเมแทบอลิซึม protopanaxadiol ginsenoside โดยแบคทีเรียในลำไส้ด้วยการตัดพันธะน้ำตาลออก<sup>28</sup>) เป็นสารออกฤทธิ์ยับยั้งการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ iNOS และ cytokines<sup>29</sup> ฤทธิ์ของ G-Rd ต่อการปกป้อง dopaminergic neurons พบว่า G-Rd ช่วยปกป้องเซลล์ประสาทโดยลดความเป็นพิษของ LPS ต่อเซลล์ได้บางส่วน ด้วยการลดการสังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> ลงโดยการยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ iNOS และ COX-2<sup>30</sup> จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมาอาจกล่าวได้ว่าโสมสามารถป้องกันเซลล์ประสาทจากการอักเสบได้

### การศึกษาใน macrophage ที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS

G-Rh1 และ G-Rh2 มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ NO ในขณะที่ G-Rb1, G-Rc และ G-Re ไม่มีฤทธิ์<sup>31</sup> สำหรับ 20(S)-protopanaxatriol ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการเมแทบอลิซึม ginsenosides ด้วยเทคนิคที่เรียกในลำไส้ สามารถยับยั้งการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของเอนไซม์ iNOS และ COX-2 โดยอาจเกิดผ่านการป้องกันการกระตุ้น NF-KB ด้วยการยับยั้ง phosphorylation ที่ I-KB $\alpha$ , ยับยั้งการกระตุ้น p65/p50 และออกฤทธิ์ต่อ IKB kinase<sup>32</sup> ฤทธิ์ของ G-Rh1 และ Compound K ต่อการกระตุ้น macrophages ด้วย LPS พบว่า G-Rh1 ไม่ยับยั้งการสังเคราะห์ NO และการทำงานของ COX-1 และ COX-2 และมีผลน้อยต่อการยับยั้งการกระตุ้น NF-KB ส่วน compound K สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> โดยลดการแสดงออกของโปรตีน iNOS และ COX-2 ด้วยการยับยั้งการกระตุ้น NF-KB แต่ไม่มีผลยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2<sup>33</sup> สารสกัดโสมอเมริกัน (ประกอบด้วย 10% G-Rg1, G-Re, G-Rb1, G-Rc, G-Rb2 และ G-Rd; 2% ginsenoside F11, G-Ro และ ไอโซเมอร์ของ G-Rd; malonyl ginsenoside ปริมาณเล็กน้อย) สามารถยับยั้งการกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน iNOS แต่ไม่มีผลต่อโปรตีน COX-2 โดยการยับยั้งการกระตุ้น signal transducer and activator of transcription (STAT)<sup>34</sup>

### การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงอื่น

สารสกัดโสมที่สกัดต่างกันสองวิธีคือ ตากในร่มให้แห้งกับอบไอน้ำถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบต่อ hepatocarcinoma HepG2 cell พบว่าสารสกัดโสมตากในที่รมมีฤทธิ์ ยับยั้ง TNF- $\alpha$  ต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดการลอรหัสตีเอ็นเอของ NF-KB ยับยั้ง COX-2 ที่ขึ้นกับ NF-KB และยังยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ iNOS ได้แรงกว่าสารสกัดโสมอบไอน้ำ โดยฤทธิ์ดังกล่าวมาจาก G-Rd และ G-Km ที่เป็นองค์ประกอบในสารสกัดโสมตากในที่รม<sup>35</sup> ส่วนสารสกัดน้ำจากรากโสมอเมริกันที่ผ่านขบวนการไลโอไฟไลต์มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ COX-2 ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MDA MB 231 ด้วยสาร phorbol 12,13-dibutyrate (สารมีฤทธิ์กระตุ้น protein kinase C ที่สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของ COX-2) พร้อมกับลดการกระตุ้น p65 ของ NF-KB<sup>36</sup>

### การศึกษากับเอนไซม์

จากการศึกษาผลของ ginsenoside ที่ได้จากโสมที่ผ่านขบวนการให้ความร้อน พบว่า 20(S)G-Rg3 และสารผสม G-Rg5:G-Rk1 (1:1) มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 อย่างเฉพาะเจาะจง โดยไม่มีผลต่อ COX-1 และ ginsenosides กลุ่ม protopanaxatriol มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 และ COX-2 ปานกลางในขณะที่กลุ่ม protopanaxdiol มีฤทธิ์ต่ำ<sup>37</sup>

### การศึกษาในสัตว์ทดลอง

โสมสามารถยับยั้งผลของการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบที่หูหนู mice ด้วย oxazolone ได้ และเมื่อศึกษาเชิงลึกถึงฤทธิ์ของ G-Rb1 ซึ่งเป็นสารหลักในโสม และ compound K พบว่าเฉพาะ compound K ที่สามารถยับยั้งการบวมของหูได้ และสามารถลดระดับของ mRNA ของ COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  แต่เพิ่มปริมาณ IL-4 จึงอาจกล่าวได้ว่า compound K มีผลควบคุมการผลิต COX-2 ใน macrophage และการควบคุมระดับของ IFN- $\gamma$  และ IL-4 ใน Th cell<sup>38</sup> ผลของสารสกัดในส่วนบิวทานอลของรากโสมแดงที่ประกอบด้วยสารหลัก ได้แก่ ginsenosides G-Rb1 (16.3%), G-Rf (7.4%), G-Rg3 (4.6%), และ G-Rh2 (0.1%) หรือที่เรียกว่า Korean red ginseng saponin fraction (KRGs), ผลของสาร G-Rg3, G-Rf, G-Rh2 ต่อหนู mice ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินที่ผิวหนังด้วยการฉีด anti-DNP IgE และ DNP-human serum albumin และศึกษาการต้านการอักเสบผิวหนังจากการสัมผัสหรือผื่นแพ้ผิวหนังด้วยการฉีดและตามด้วยการทา oxazolone ที่หูหนูเพื่อกระตุ้นให้เกิดอาการบวม พบว่า KRGs และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งภูมิคุ้มกันไวเกินของผิวหนังได้ โดย G-Rh2 มีฤทธิ์ดีที่สุดเมื่อบริหารด้วยการฉีดเข้าช่องท้อง ทั้ง KRGs และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งการบวมของหูหนูได้ และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งการแสดงออกของ mRNA ของ COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  ในหูที่บวมได้ สำหรับการยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนของ iNOS และ COX-2 และยับยั้งการกระตุ้น NF-KB นั้นพบว่า KRGs มีฤทธิ์เล็กน้อย ในขณะที่ ginsenoside ทั้งสามมีฤทธิ์ที่ดี โดย G-Rh2 แสดงฤทธิ์ดังกล่าวได้ดีที่สุด<sup>39</sup> ส่วนผลของ 20(S)-G-Rg3 ต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อของหนูด้วย LPS พบว่าระดับซีรัม nitrite/nitrate, glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase และ creatinine ลดลง และระดับ thiobarbituric acid ของซีรัม, ตับ และไตลดลง และลดการแสดงออกของ HO-1 และ COX-2 ที่ไต และมีแนวโน้มที่จะลดการแสดงออกของโปรตีน NF-KB และ iNOS ที่ไตด้วย<sup>40</sup>

### ฤทธิ์ของโสมต่อ TNF- $\alpha$ และ cAMP PDE

สารในกลุ่ม PPD คือ G-Rb1 และ G-Rb2 มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$  จากการกระตุ้น macrophages ด้วย LPS ในขณะที่สารในกลุ่ม PPT คือ G-Re และ G-Rg1 ไม่มีฤทธิ์ สาร saponin ผสมในกลุ่ม PPD มีฤทธิ์ยับยั้ง IL-1 $\beta$  และ monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1, มีหน้าที่นำ monocyte ไปยังบริเวณที่อักเสบ) ในระดับกระบวนการลอกหลุดของยีน สาร G-Rb1 และ G-Rb2 สามารถยับยั้ง cAMP PDE ได้โดย G-Rb1 ยับยั้งเอนไซม์ PDE type V โดยไม่เสริมฤทธิ์กับ PDE type V inhibitor แสดงให้เห็นว่า PDE type V เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของ

ginsenoside และหากใช้ G-Rb1 และ G-Rb2 ร่วมกับ protein kinase C inhibitor (staurosporine, sphingosine), protein tyrosine kinase inhibitor (herbimycin, genistein) หรือยาในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น prednisolone, methyl-prednisolone จะพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- $\alpha$  เพิ่มขึ้น (additive effect)<sup>41</sup> นอกจากนี้ G-Rb1 ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$  ของเซลล์ peripheral blood mononuclear cells (PBMC), chondrocytes และ fibroblast-like synoviocytes (FLS) ที่ถูกกระตุ้นด้วย INF- $\gamma$ , LPS และ IL-1 และสามารถบรรเทาอาการทางคลินิกของการเหนียวนำไปให้เกิดข้ออักเสบในหนู mice ด้วยคอลลาเจน โดย G-Rb1 ช่วยลดการแทรกซึมของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบและลดการทำลายกระดูกอ่อนของข้อหนูทดลองร่วมกับลดการแสดงออกของ TNF- $\alpha$  โปรตีน<sup>42</sup> ส่วนผงรากโสมเกาหลีที่ผสมในอาหารมีผลเพิ่มระดับ IL-10 ในหนูสุขภาพดีเมื่อให้รับประทานไป 20 วัน แต่ระดับ TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , หลังจาก Th 2 cell มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน<sup>43</sup>) และ TNF- $\alpha$  ไม่เปลี่ยนแปลง และเมื่อศึกษาถึง 40 วันพบว่าไม่มีระดับของสารใดแตกต่างจากกลุ่มควบคุม จึงอาจกล่าวได้ว่าโสมมีฤทธิ์ควบคุมการอักเสบ<sup>44</sup> สำหรับ ginsan (acidic polysaccharide ที่สกัดได้จากโสมเกาหลี) มีฤทธิ์เพิ่มการกลืนกินสิ่งแปลกปลอมของ macrophages ของหนูที่ถูกทำให้ติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* และสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18 และ IFN- $\gamma$  ในระยะที่หนูเริ่มติดเชื้อได้ ซึ่งหนูที่ได้รับ ginsan นั้น polymorphonucleus จะมีปริมาณ NF-KB และปฏิกิริยา phosphorylation ของ JNK1/2 และ p38 MAPK ลดลงก่อนได้รับเชื้อ *S. aureus* เสียอีก<sup>45</sup> จึงอาจกล่าวได้ว่า ginsan มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ

#### ฤทธิ์ของโสมต่อ complement system

สารสกัด saponin รวมจากโสมแดง และ ginsenoside แต่ละชนิดที่เป็นองค์ประกอบในสารสกัด saponin รวม (ได้แก่ G-Ro, G-Rb1, G-Rc, G-Rd, G-Re, G-Rf, G-Rg1) มีฤทธิ์ต้านระบบ complement system ชนิด cascade mechanism ของ classical pathway แต่ไม่แสดงฤทธิ์ต่อชนิด alternative pathway หากพิจารณาโครงสร้างทางเคมีของโสมจะพบว่าโครงสร้างชนิด oleanene จะมีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงกว่า dammarane เนื่องจาก G-Ro มีฤทธิ์แรงที่สุด และเมื่อนำมาสังเคราะห์เป็นอนุพันธ์คือ 6'-O-methyl-G-Ro จะแสดงฤทธิ์ต้านระบบ complement system ได้แรงขึ้น<sup>46</sup>

#### ฤทธิ์ของโสมต่อ ROS

สารสกัดโสมสามารถยับยั้งการทำลายกรดไขมันจากปฏิกิริยา lipid peroxidation และยับยั้ง ROS โดยการกวาดจับ hydroxyl radical<sup>47</sup> มีรายงานว่า G-Rd มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเนื่องจากช่วยเพิ่มปริมาณ glutathione (GSH) และ  $\gamma$ -glutamylcysteine ligase ในเซลล์เพาะเลี้ยงตับหนู และยังเพิ่มปริมาณของ p65 ในนิวเคลียสแต่ไม่มีผลเพิ่ม NF-KB<sup>48</sup>

### ฤทธิ์ของโสมต่อเอนไซม์ indoleamine 2,3-dioxygenase

การอักเสบนอกจากจะมีผลต่ออาการบวม แดง ร้อน และปวดแล้วยังพบว่าการอักเสบมีความสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้าในระดับคลินิก<sup>49</sup> โดยมีหลักฐานว่าการหลั่ง cytokine เช่น IFN- $\gamma$  และ TNF- $\alpha$ <sup>10</sup> อันเนื่องมาจากการอักเสบของร่างกายนอกสมองนั้นสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ indoleamine 2,3-dioxygenase ที่จะเปลี่ยน tryptophan ไปเป็น kynurenine ซึ่งสามารถถูกขนส่งเข้าสู่สมองและเกิดการเมแทบอลิซึมต่อไปเป็น quinolinic acid ที่เป็นพิษต่อระบบประสาท นอกจากนี้ระดับ tryptophan ที่ลดลงจะมีผลต่อระดับ serotonin ในระบบประสาท ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรคซึมเศร้า<sup>50</sup> ปกติสาร ginsenoside ผ่าน blood brain barrier ได้น้อยและความเข้มข้นไม่เพียงพอต่อฤทธิ์ต้านการอักเสบในสมอง แต่กลับแสดงฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทได้ เนื่องจาก ginseng total saponin (GTS) ซึ่งประกอบด้วย G-Rb1 19.1%, G-Rb2 และ G-Rb3 13.8%, G-Rc 12.3%, G-Rd 9.7%, G-Re 11.8%, G-Rf 3.5%, G-Rg1 7.1% และ G-Rh1 0.7% สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ proinflammatory cytokine ที่ถูกกระตุ้นโดย LPS ทั้งในสมองและนอกสมอง ดังนั้นฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาทและบรรเทาอาการซึมเศร้าของ GTS ในหนูที่ได้รับ LPS อาจจะมาจากรูทยับยั้งการอักเสบของ GTS ภายนอกสมอง<sup>51</sup>

### สรุป

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสมมาจากการยับยั้งการสังเคราะห์ฮีสและการทำงานของเอนไซม์ที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น iNOS, COX การยับยั้งการสังเคราะห์ proinflammatory cytokine การยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ การต่อต้าน ROS และการกระตุ้นร่างกายให้หลั่ง cytokine หรือสังเคราะห์เอนไซม์ที่ต้านการอักเสบ อาจกล่าวได้ว่าโสมเป็นสมุนไพรที่มีแนวโน้มที่ดีในการนำมาใช้รักษาโรคที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น โรคที่มีการเสื่อมลงของเซลล์ประสาท โรคมะเร็ง โรคซึมเศร้า เป็นต้น ซึ่งการวิจัยเกี่ยวกับกลไกทางเภสัชวิทยาของฤทธิ์การต้านการอักเสบนี้ จะช่วยให้เข้าใจถึงการป้องกันและรักษาโรคต่างๆที่เกิดจากการอักเสบได้

---

## เอกสารอ้างอิง

1. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica* 2008; 29(9): 1109–18.
2. Qi LW, Wang CZ, Yuan CS. Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry* 2011; 72: 689–99.
3. Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine--ginseng (I): Etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16: 2475-84.
4. Phillipson JD, Anderson LA. Ginseng-quality safety and efficacy? *Pharmaceutical Journal* 1984; 232: 161–5.
5. Park IH, Kim NY, Han SB, et al. Three new dammarane glycosides from heat processed ginseng. *Archives of Pharmacal Research* 2002; 25: 428–32.
6. Kim WY, Kim JM, Han SB, et al. Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. *Journal of Natural Products* 2000; 63: 1702–4.
7. Kim SI, Park JH, Ryu JH, et al. Ginsenoside Rg5, a genuine dammarane glycoside from Korean red ginseng. *Archives of Pharmacal Research* 1996; 19: 551–3.
8. Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior and nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 962: 372–377.
9. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, et al. Review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine* 1998; 7: 523-36.
10. Popov A, Abdullah Z, Wickenhauser C, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells form suppurative granulomas following *Listeria monocytogenes* infection. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(12): 3160-70.
11. Zedler S, Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Current Opinion in Critical Care* 2006;12: 595-601.
12. Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Annual Review of Immunology* 2007; 7: 31-40.

13. Radi ZA, Kehrl ME, Jr., Ackermann MR. Cell adhesion molecules, leukocyte trafficking, and strategies to reduce leukocyte infiltration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001; 15: 516-29.
14. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *Journal of Leukocyte Biology* 2005; 78(6):1215-22.
15. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2003; 33: 155-67.
16. Glauser MP. The inflammatory cytokines. New developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 1996; 52(2): 9-17.
17. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, et al. Nitric oxide production and signaling in Inflammation. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005; 4: 471-479
18. Murakami A, Ohigashi H. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *International Journal of Cancer* 2007; 121: 2357-63.
19. Conner E.M., Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition* 1996; 12: 274–7.
20. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(20): 13291-95.
21. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 5(4): 285-94.
22. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annual Review of Medicine* 2002; 53: 477-98.
23. Fujihara M, Muroi M, Tanamoto K, et al. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 100: 171-94.
24. O'Neill LA. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3: 396–403.
25. Bachar O, Adner M, Uddman R, et al. Toll-like receptor stimulation induces airway hyper-responsiveness to bradykinin, an effect mediated by JNK and NF-kappa B signaling pathways. *European Journal of Immunology* 2004; 34: 1196–207.



- 
26. Bae EA, Kim EJ, Park JS, et al. Ginsenosides Rg3 and Rh2 inhibit the activation of AP-1 and protein kinase A pathway in lipopolysaccharide/interferon-gammastimulated BV-2 microglial cells. *Planta Medica* 2006; 72: 627-33.
  27. Wu CF, Bi XL, Yang JY, et al. Differential effects of ginsenosides on NO and TNFalpha production by LPS-activated N9 microglia. *International Journal of Immunopharmacology* 2007; 7: 313-320.
  28. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Medica* 1996; 62(5): 453-7.
  29. Park JS, Park EM, Kim DH, et al. Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponins in activated microglia. *Journal of Neuroimmunology* 2009; 209: 40–9.
  30. Lin WM, Zhang YM, Moldzio R, et al. Ginsenoside Rd attenuates neuroinflammation of dopaminergic cells in culture. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 2007; 32: 105-112.
  31. Park YC, Lee CH, Kang HS, et al. Ginsenoside-Rh1 and Rh2 inhibit the induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1996; 40: 751-757.
  32. Oh GS, Pae HO, Choi BM, et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Cancer Letters* 2004; 205: 23-9.
  33. Park EK, Shin YW, Lee HU, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28: 652-6.
  34. Ichikawaa T, Li J, Nagarkatti P, et al. American ginseng preferentially suppresses STAT/iNOS signaling in activated macrophages. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 125: 145–50.
  35. Song SB, Tung NH, Quang TH, et al. Inhibition of TNF- $\alpha$ -mediated NF-KB transcriptional activity in HepG2 Cells by dammarane-type saponins from *Panax ginseng* Leaves. *Journal of Ginseng Research* 2012; 36(2): 146-52.

36. Peralta EA, Murphy LL, Minnis J, et al. American ginseng inhibits Induced COX-2 and NFkB activation in breast cancer cells. *Journal of Surgical Research* 2009; 157; 261-7.
37. Yoo HH, Park JH. Cyclooxygenase inhibitory activity of ginsenosides from heat-processed ginseng. *Food Chemistry* 2012;133: 998–1000.
38. Shin YW, Bae EA, Kim SS, et al. Effect of ginsenoside Rb1 and compound K in chronic oxazolone-induced mouse dermatitis. *International Immunopharmacology* 2005; 5: 1183-91.
39. Bae EA, Han MJ, Shin YW, et al. Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2006; 29: 1862-7.
40. Kang KS, Kim HY, Yamabe N, et al. Preventive effect of 20(S)-ginsenoside Rg3 against lipopolysaccharide-induced hepatic and renal injury in rats. *Free Radical Research* 2007; 41: 1181-8.
41. Cho JY, Yoo ES, Baik KU, et al. In vitro inhibitory effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor (TNF)-alpha production and its modulation by known TNF-alpha antagonists. *Planta Medica* 2001; 67: 213-8.
42. Kim HA, Kim S, Chang SH, et al. Anti-arthritic effect of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice. *International Immunopharmacology* 2007; 7: 1286-91.
43. Massague J. The transforming growth factor- $\beta$  family. *Annual Review of Cell Biology* 1990; 6: 597-641.
44. Uluisik D, Keskin E. The effects of ginseng and echinacea on some Plasma cytokine levels in rats. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* 2012; 18 (1): 65-8.
45. Ahn JY, Song JY, Yun YS, et al. Protection of *Staphylococcus aureus* -infected septic mice by suppression of early acute inflammation and enhanced antimicrobial activity by ginsan. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2006; 46:187-97.
46. Kim DS, Oh SR, Lee IM, et al. Anticomplementary activity of Ginseng saponins and their degradation products. *Phytochemistry* 1998; 47: 397-9.
47. Zhang D, Yasuda T, Yu Y, et al. Ginseng extract scavenges hydroxyl radical and protects unsaturated fatty acids from decomposition caused by iron-mediated lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine* 1996; 20: 145-50.

48. Kim ND, Pokharel YR, Kang KW. Ginsenoside Rd enhances glutathione levels in H4IIE cells via NF-kappaB-dependent gamma-glutamylcysteine ligase induction. *Pharmazie* 2007; 62(12): 933-6.
49. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiology of Disease* 2010; 37(3): 519-33.
50. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry* 2007; 12(11): 988-1000.
51. Kang A, Hao H, Zheng X, et al. Peripheral anti-inflammatory effects explain the ginsenosides paradox between poor brain distribution and anti-depression efficacy. *Journal of Neuroinflammation* 2011; 8: 100.





วารสาร ไทยโภจวิทยานิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืชด้วยการเติมสารต้านออกซิเดชัน

### Chemical Stability Enhancement of Vegetable Oils

#### By Addition of Antioxidants

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ลิ้มมัททวาริทธิ์<sup>1</sup>

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัททวาริทธิ์<sup>2</sup>

ภาควิชาเภสัชเคมี<sup>1</sup> และ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม<sup>2</sup>

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1211-02

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 12 พฤศจิกายน 2555

วันที่หมดอายุ: 12 พฤศจิกายน 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของน้ำมันพืช
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงวิธีการเพิ่มความคงตัวให้แก่ น้ำมันพืชด้วยการเติมสารต้านออกซิเดชัน
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้งานด้านการพัฒนาน้ำมันพืชให้มีความคงตัวสูง โดยสามารถเลือกใช้สารกันเสียหรือสารต้านออกซิเดชันจากพืชชนิดต่างๆ ได้อย่างเหมาะสม

#### บทคัดย่อ

น้ำมันพืช (vegetable oil) ประกอบด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acid, PUFA) และสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ชนิดต่างๆ ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย น้ำมันพืช มักสูญเสียความคงตัวของเคมี (chemical stability) จากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) ซึ่งจะส่งผลให้กลิ่น รสชาติ และคุณค่าทางอาหารลดลง ในปัจจุบันมีหลายวิธีที่สามารถเพิ่มความคงตัวของเคมีให้แก่ น้ำมันพืชได้ เช่น การเตรียมน้ำมันพืชในรูปแบบของน้ำมันผสม (blended oil) โดยการ

ผสมน้ำมันพืชหลายชนิดเข้าด้วยกันเพื่อให้ได้น้ำมันผสมที่มีสัดส่วนของกรดไขมันที่เหมาะสมซึ่งจะทำให้ไขมันผสมมีความคงตัวทางเคมีดีขึ้น รวมถึงการเพิ่มความคงตัวทางเคมีของน้ำมันพืชด้วยการเติมสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันลงในน้ำมันพืช ซึ่งสารเหล่านี้ ได้แก่ น้ำมันมะรุม น้ำมันเมล็ดเทียนดำ น้ำมันเมล็ดผักชี สารสกัดจากเมล็ดงา สารสกัดจากเปลือกทับทิม สารสกัดจากกระเทียม รวมทั้งสารสกัดจากเปลือกมันฝรั่งและรากต้นบีท

**คำสำคัญ** น้ำมันพืช ความคงตัวทางเคมี กรดไขมัน สารต้านออกซิเดชัน

Vegetable oil chemical stability fatty acid antioxidant

## บทนำ

เมล็ดพืชที่มีน้ำมัน (oilseed) เช่น เมล็ดปอ (flax seed) เมล็ดองุ่น (grape seed) และ ถั่วลิสง (peanut) ถูกนำมาสกัดเป็นน้ำมันพืช (vegetable oil) เพื่อใช้ปรุงอาหารมาเป็นเวลานานจนจนถึงปัจจุบันน้ำมันเหล่านี้ก็ยังคงได้รับความนิยมในการบริโภค เนื่องจากน้ำมันพืชโดยเฉพาะชนิดที่ได้จากการสกัดแบบเย็น (cold-press extraction) จะประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย เช่น สควอลีน (squalene) คลอโรฟิลล์ (chlorophyll) แคโรทีนอยด์ (carotenoid) และสารประกอบฟีนอล (phenolic compound) ซึ่งสารเหล่านี้สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) การกลายพันธุ์ของดีเอ็นเอ (DNA mutation) และมีผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด (hemostasis)<sup>1</sup> นอกจากนี้สารประกอบฟีนอลและโทโคฟีรอล (tocopherols) ยังมีผลเพิ่มความคงตัวทางเคมี (chemical stability) ของน้ำมันพืชได้อีกด้วย นอกจากนี้กรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) สควอลีน และแคโรทีนอยด์ ยังมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเสริมปฏิกิริยาออกซิเดชัน (pro-oxidative process) และ/หรือกระบวนการต้านออกซิเดชัน (anti-oxidative process) ของน้ำมันพืช จากการศึกษาปริมาณคลอโรฟิลล์ในน้ำมันพืช พบว่าน้ำมันถั่วลิสง (peanut oil) มีปริมาณคลอโรฟิลล์ต่ำมาก ในขณะที่น้ำมันมะกอก (olive oil) และน้ำมันเมล็ดฟักทอง (pumpkin seed oil) มีปริมาณคลอโรฟิลล์สูงมาก<sup>1</sup> น้ำมันที่มีคลอโรฟิลล์ในปริมาณสูงมักมีคุณภาพดี เช่น น้ำมันมะกอก อย่างไรก็ตามหากปริมาณคลอโรฟิลล์สูงเกินไปอาจส่งผลเสียต่อความคงตัวของน้ำมันพืชได้

น้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษ (extra-virgin olive oil) จะมีคุณภาพและความบริสุทธิ์สูง มีรสและกลิ่นมะกอกแรง ได้มาจากการสกัดแบบเย็น จากการศึกษาความคงตัวของน้ำมันพืชชนิดต่างๆ เมื่อได้รับความร้อนที่อุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 60 นาที พบว่าน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษมีความคงตัวต่อความร้อนได้ดีกว่าน้ำมันมะกอกที่มีคุณภาพด้อยกว่า<sup>2</sup> เนื่องจากน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษมีปริมาณของสารประกอบฟีนอลและโทโคฟีรอลสูงกว่า ดังนั้นจึงมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำมันมะกอกมีความคงตัวต่อความร้อน

ได้ดีกว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน (sunflower oil)<sup>2</sup> สารประกอบฟีนอลและโทโคฟีรอลที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจะช่วยเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืชในแง่ของกลิ่นและคุณค่าทางอาหาร<sup>3</sup>

ในระหว่างการเก็บรักษาหรือการให้ความร้อนแก่น้ำมันพืชจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ออกซิเดชัน (oxidation) และพอลิเมอไรเซชัน (polymerization) ส่งผลให้น้ำมันพืชมีคุณค่าทางอาหารลดลงและมีกลิ่นที่เปลี่ยนไป กลิ่นที่เกิดขึ้นจากการทอดอาหารมีความสัมพันธ์กับการสลายตัวของกรดไลโนเลอิก (linoleic acid) ซึ่งกลิ่นดังกล่าวจะลดลงเมื่อทอดอาหารในน้ำมันพืชที่มีกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ น้ำมันพืชที่มีคุณค่าทางโภชนาการสูงจะอุดมไปด้วยกรดโอเลอิก (oleic acid) และกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว (MUFA) แต่มีกรดไลโนเลอิกและกรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acid) ในปริมาณต่ำ ทั้งนี้การบริโภคอาหารที่มีกรดโอเลอิกในปริมาณสูงจะสามารถลดระดับ low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ในเลือดได้ ส่งผลให้อุบัติการณ์ในการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease) ลดลง<sup>4</sup>

กรดโอเลอิกเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว (monounsaturated fatty acid, MUFA) ที่พบได้มากในน้ำมันพืช เช่น น้ำมันคาโนลา (canola oil) และน้ำมันมะกอก กรดไขมันชนิดนี้ทนต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทั้งที่อุณหภูมิห้องและที่อุณหภูมิสูงได้ดีกว่ากรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acid, PUFA) ดังนั้นน้ำมันพืชที่อุดมไปด้วยกรดโอเลอิกจึงเหมาะสำหรับการนำไปปรุงหรือทอดอาหารที่อุณหภูมิสูง<sup>4</sup> น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil) น้ำมันเมล็ดเรพ (rapeseed oil) น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน และน้ำมันถั่วลิสง จะอุดมไปด้วยกรดไลโนเลอิก และกรดไขมันพอลิฟีนอิก (polyenoic fatty acid) ชนิดอื่นอีก ซึ่งจัดเป็น PUFA จึงไม่เหมาะสำหรับการนำไปปรุงหรือทอดอาหารที่อุณหภูมิสูง เพราะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ง่าย<sup>4</sup> ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาให้น้ำมันพืชมีกรดพอลิฟีนอิกและกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีกรดโอเลอิกในปริมาณสูง เพื่อให้ให้น้ำมันพืชมีความคงตัวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันที่อุณหภูมิสูงได้ดี น้ำมันพืชที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ได้แก่ น้ำมันคาโนลา น้ำมันมะกอก และน้ำมันอัลมอนด์ (almond oil) อย่างไรก็ตามน้ำมันเหล่านี้มักมีราคาแพง ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาน้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันเมล็ดเรพ และน้ำมันดอกทานตะวัน ซึ่งมีราคาถูกกว่าให้มีความคงตัวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ดีขึ้น โดยการลดปริมาณของ PUFA ลง ด้วยการเตรียมเป็นน้ำมันผสม (blended oil) ที่มีกรดโอเลอิกในปริมาณสูง<sup>4</sup> ทั้งนี้กรดไขมันในน้ำมันพืชเมื่อได้รับความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาทางเคมีได้หลากหลาย เช่น กระบวนการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน (accelerated oxidation) การสลายด้วยความร้อน (thermolysis) และปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ (polymerization) ซึ่งจะส่งผลเสียต่อกลิ่น รสชาติ และอายุการเก็บรักษาของน้ำมันพืช รวมถึงคุณค่าทางอาหารที่ลดลง เนื่องจาก PUFA ที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพมีปริมาณลดลง<sup>5</sup> อย่างไรก็ตามน้ำมันพืชที่อุดมไปด้วย PUFA จะมีโอกาสสูงในการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ใน

ปัจจุบันสามารถเพิ่มความคงตัวต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของน้ำมันพืชได้โดยการเติมสารต่างๆ ได้แก่ สารกันเสีย (preservatives) และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ซึ่งจะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

### 1. สารกันเสีย

น้ำมันพืชสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นเองได้ ซึ่งเป็นกระบวนการทางธรรมชาติที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างออกซิเจนกับกรดไขมันไม่อิ่มตัว เป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ที่เกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระ (free radical) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการนี้คือ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) ซึ่งไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์จะสลายตัวและเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นแอลกอฮอล์ (alcohol) คีโตน (ketone) แอลดีไฮด์ (aldehyde) ไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) หรือผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ ซึ่งกลุ่มสารและผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะส่งผลให้สี กลิ่น รส และคุณค่าทางโภชนาการของน้ำมันพืชเปลี่ยนแปลงไป<sup>6</sup> มีรายงานว่า butylated hydroxytoluene (BHT) butylated hydroxyanisole (BHA) tertiary butyl hydroquinone (TBHQ) 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (TEMPO) วิตามินซีหรือกรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) วิตามินอีหรือแอลฟา-โทโคฟีรอล ( $\alpha$ -tocopherol) เป็นสารกันเสียที่เมื่อเติมลงในน้ำมันถั่วเหลืองจะช่วยลดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นเองได้<sup>7</sup> อย่างไรก็ตามทั้ง BHT และ BHA จัดเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenic agent) และสารก่อการกลายพันธุ์ (mutagenic agent) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารทั้งสองชนิดนี้ทำให้ตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลองผิดปกติ (teratogenic effect)<sup>7</sup> สำหรับ TBHQ มีรายงานการวิจัยที่พบว่าสารชนิดนี้เป็นพิษทางพันธุกรรม (genotoxicity) และทำให้เกิดเนื้องอกในกระเพาะอาหารของสัตว์ทดลอง<sup>8</sup> สำหรับ TEMPO มีรายงานว่าอาจจะทำให้เซลล์ประสาทในสมองผิดปกติได้<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามวิตามินซีและแอลฟา-โทโคฟีรอลจัดเป็นสารกันเสียที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่ปลอดภัยต่อมนุษย์หากบริโภคในปริมาณที่กำหนด

### 2. สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

น้ำมันพืชแต่ละชนิดมีส่วนประกอบของกรดไขมันที่แตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณ จึงส่งผลให้น้ำมันพืชมีสมบัติทางเคมี และการเกิดปฏิกิริยาเคมีกับสารต่างๆ ได้แตกต่างกัน สมบัติทางเคมีที่สำคัญของน้ำมันพืช ได้แก่ ค่าเปอร์ออกไซด์ (peroxide value, PV) คือ ปริมาณเปอร์ออกไซด์ (peroxide) ที่มีอยู่ในน้ำมันพืช ซึ่งบ่งบอกถึงอัตราการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เป็นสาเหตุของการเกิดกลิ่นหืน หากน้ำมันพืชมีค่าเปอร์ออกไซด์ต่ำแสดงว่าน้ำมันพืชมีความคงตัวสูง ค่าแอนิซิดีน ( $p$ -anisidine value,  $p$ -AV) เป็นค่าที่บ่งบอกถึงผลิตภัณฑ์ขั้นที่สอง (secondary product) ที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมัน จึงเป็นดัชนีที่ใช้วัดคุณภาพของน้ำมัน โดยทั่วไปการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันในขั้นแรกจะเกิดเปอร์ออกไซด์ขึ้นก่อน จากนั้นเปอร์ออกไซด์จะแตกตัวออก



กลายเป็นผลิตภัณฑ์ชั้นที่สองหรือสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก ได้แก่ อัลดีไฮด์ (aldehyde) คีโตน (ketone) และกรด ซึ่งสารเหล่านี้จะไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) และดีเอ็นเอ (DNA) ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกาย และอาจทำให้เกิดกระบวนการแก่ ความดันโลหิตสูง และมะเร็งได้<sup>10</sup> ดังนั้นน้ำมันที่มีค่าไอโอดีนต่ำจึงมีคุณภาพและความคงตัวสูง ค่าไอโอดีน (iodine value, IV) คือ จำนวนกรัมของไอโอดีนที่เข้าทำปฏิกิริยากับพันธะคู่ของกรดไขมันไม่อิ่มตัว ดังนั้นค่าไอโอดีนจึงบ่งบอกถึงปริมาณของกรดไขมันไม่อิ่มตัวในน้ำมันพืช ถ้าน้ำมันพืชมีค่าไอโอดีนสูงแสดงว่ามีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเป็นส่วนประกอบในปริมาณมาก และมีโอกาสสูงในการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันซึ่งเป็นสาเหตุของการสูญเสียความคงตัวของน้ำมันพืช นอกจากนี้น้ำมันพืชที่มีค่าไอโอดีนสูงยังบ่งบอกถึงคุณค่าทางอาหารสูงด้วย เนื่องจากมีกรดไขมันจำเป็นซึ่งเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวในปริมาณมาก<sup>11</sup>

ความร้อนจะทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมันไม่อิ่มตัวในน้ำมันพืช ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสื่อมสภาพโดยทำให้น้ำมันพืชเกิดกลิ่นหืนและคุณค่าทางอาหารลดลง<sup>12</sup> โดยทั่วไปแล้วในน้ำมันพืชจะมีโทโคฟีรอลซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันในปริมาณที่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นเองของน้ำมันพืชในระหว่างการเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง<sup>13</sup> อย่างไรก็ตามเมื่อนำน้ำมันพืชมาปรุงอาหารด้วยความร้อนสูงจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันมากขึ้นตามไปด้วย ดังนั้นเพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันจึงควรมีการเติมสารต้านออกซิเดชันลงในน้ำมันพืชเพื่อลดการเสื่อมสภาพเมื่อถูกความร้อน<sup>14</sup> สารต้านออกซิเดชันจากธรรมชาติจะมีความปลอดภัยต่อผู้บริโภคมากกว่าสารต้านออกซิเดชันที่ได้จากการสังเคราะห์ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจากพืชหลายชนิด เพื่อนำมาเติมลงในน้ำมันพืชให้มีความคงตัวสูงขึ้น ดังตัวอย่างกลุ่มสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในงานวิจัยต่อไปนี้

**2.1 ลิกแนนส์จากเมล็ดงา** ลิกแนนส์ (lignans) ที่ได้จากเมล็ดงา (sesame) สามารถเพิ่มความคงตัวต่อความร้อนของน้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน และน้ำมันรำข้าว (rice bran oil) ได้<sup>13</sup> จากการศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (free radical scavenging activity) พบว่า sesamin และ sesamol เป็นสารในกลุ่มลิกแนนส์ที่พบในเมล็ดงา ซึ่งมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสามารถลดการเสื่อมสภาพของน้ำมันพืชเนื่องจากความร้อนได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารสกัดจากเมล็ดงาและ sesamol ที่แยกได้จากเมล็ดงาสามารถเพิ่มความคงตัวให้แก่ น้ำมันพืชได้อีกด้วย เนื่องจากสารดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไลโนเลอิก ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสื่อมสภาพของน้ำมันพืช<sup>15</sup>

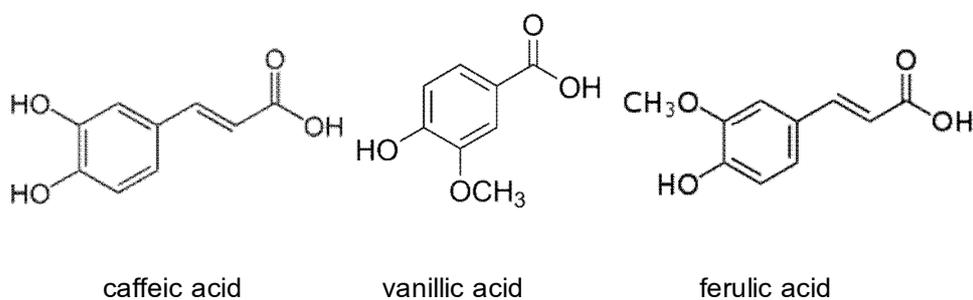
**2.2 กรดไขมันจากเมล็ดเทียนดำและเมล็ดผักชี** น้ำมันเมล็ดเทียนดำ (*Nigella sativa* seed oil) อุดมไปด้วยกรดไขมันจำเป็น (essential fatty acids) ไฟโตสเตอรอล (phytosterols) และโทโคฟีรอล ในขณะที่น้ำมันเมล็ดผักชี (*Coriandrum sativum* seed oil) ประกอบด้วยกรดไขมันที่มี

ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เช่น กรดเพโตรเซลินิก (petroselinic acid)<sup>16</sup> การเตรียมน้ำมันผสมโดยการผสมน้ำมันทั้งสองชนิดดังกล่าวลงในน้ำมันข้าวโพด (corn oil) ให้มีความเข้มข้น 10-20 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก จะทำให้น้ำมันผสมที่เตรียมได้มีความคงตัวสูงขึ้น และเมื่อเก็บไว้เป็นเวลานานน้ำมันผสมจะมีค่าเปอร์ออกไซด์ต่ำกว่าค่าเปอร์ออกไซด์ของน้ำมันข้าวโพด<sup>16</sup> นอกจากนี้ น้ำมันผสมที่ประกอบด้วยน้ำมันเมล็ดเทียนดำหรือน้ำมันเมล็ดผักชีในเปอร์เซ็นต์ที่สูงจะมีระดับของ PUFA ลดลง แต่จะมีระดับของ MUFA เพิ่มขึ้น<sup>16</sup>

**2.3 สารต้านออกซิเดชัน caffeic acid, ferulic acid, vanillic acid และสารสกัดจากใบชา**  
มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจึงสามารถเพิ่มความคงตัวของไขมันพืชได้ ทั้งนี้ น้ำมันข้าวโพด น้ำมันดอกทานตะวัน และน้ำมันถั่วเหลือง จะประกอบด้วย PUFA ในปริมาณสูง น้ำมันพืชเหล่านี้มักใช้ในการปรุงอาหารในชีวิตประจำวัน อย่างไรก็ตาม น้ำมันพืชเหล่านี้ไม่เหมาะสำหรับการนำไปทอดอาหารที่อุณหภูมิสูง เพราะความร้อนจะทำให้ไขมันพืชเหล่านี้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน น้ำมันพืชบางชนิดที่ประกอบด้วยกรดโอเลอิกในปริมาณสูง เช่น น้ำมันคาโนลา และน้ำมันมะกอก สามารถนำไปใช้ในการทอดอาหารได้ เพราะมีความคงตัวที่อุณหภูมิสูง<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม น้ำมันพืชเหล่านี้มักมีราคาแพงจึงไม่เหมาะแก่การนำไปทอดอาหารเพราะต้องใช้ไขมันพืชในปริมาณสูงสำหรับการทอดอาหาร ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาไขมันพืชสำหรับทอดโดยการลดปริมาณ PUFA หรือการเติมสารต้านออกซิเดชันจากธรรมชาติลงในไขมันพืช<sup>11</sup>

โดยทั่วไปไขมันพืชจะมีพันธะคู่ (double bond) ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นเองได้เมื่อสัมผัสกับอากาศและแสงในระหว่างการเก็บรักษา<sup>17</sup> มีรายงานการศึกษาความคงตัวของน้ำมันมะกอก น้ำมันข้าวโพด และน้ำมันถั่วเหลือง ที่เก็บในสภาวะที่สัมผัสกับอากาศหรือแสง และสภาวะที่ได้รับความร้อนสูงที่อุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส จากนั้นจึงวิเคราะห์ค่าเปอร์ออกไซด์ ค่าแอนิซิดิน และค่าไอโอดีน จากผลการวิเคราะห์พบว่าน้ำมันที่มีค่าเปอร์ออกไซด์และค่าแอนิซิดินสูงจะมีความคงตัวต่ำ ทั้งนี้ น้ำมันที่ได้รับความร้อนสูงจะมีค่าเปอร์ออกไซด์และค่าแอนิซิดินสูงที่สุด รองลงมาคือน้ำมันที่สัมผัสกับอากาศและแสง ลำดับสุดท้ายคือน้ำมันที่สัมผัสกับอากาศ<sup>11</sup> ความคงตัวของน้ำมันพืชเรียงลำดับจากสูงไปหาต่ำเป็นดังนี้ น้ำมันมะกอก > น้ำมันข้าวโพด > น้ำมันถั่วเหลือง ทั้งนี้ค่าไอโอดีนของน้ำมันพืชเรียงลำดับจากสูงไปหาต่ำเป็นดังนี้ น้ำมันถั่วเหลือง > น้ำมันข้าวโพด > น้ำมันมะกอก นอกจากนี้ยังพบว่าการทอดมันฝรั่งด้วยน้ำมันข้าวโพดที่อุณหภูมิสูงโดยมีการเติมสารต้านออกซิเดชัน เช่น caffeic acid, ferulic acid, vanillic acid และสารสกัดจากใบชา จะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ทำให้น้ำมันพืชสูญเสียความคงตัวได้ โดยตรวจพบว่าการเติมสารต้านออกซิเดชันซึ่งเป็นสารประกอบฟีนอลจะทำให้ค่าเปอร์ออกไซด์ ค่าแอนิซิดิน และค่าไอโอดีน ลดลง ทั้งนี้ลำดับของสารต้านออกซิเดชันที่ออกฤทธิ์ได้สูงไปหาต่ำเป็นดังนี้ caffeic acid > vanillic acid > ferulic acid > สารสกัดจากใบชา จากรูปที่ 1 แสดงให้เห็นว่า vanillic

acid และ ferulic acid จัดเป็นฟินอลที่มีหมู่เกะกะ (hindered phenols) เนื่องจากหมู่เมทอกซี (-OCH<sub>3</sub> group) อยู่ในตำแหน่งออร์โธ (ortho position) กับหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, -OH) ของวงแหวนฟินอล ซึ่งมีผลทำให้ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันลดลง ความเกะกะ (steric hindrance) เช่นนี้จึงทำให้ vanillic acid และ ferulic acid มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันต่ำกว่า caffeic acid นอกจากนี้ caffeic acid ยังมีหมู่ไฮดรอกซิล 2 หมู่ ที่อยู่ติดกัน ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นคีเลเตอร์ (chelator) ในการจับไอออนของโลหะ โดยทำหน้าที่เสมือนเป็นสารเร่งออกซิเดชัน (pro-oxidant)<sup>11</sup> สำหรับสารสกัดจากใบชาที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันต่ำที่สุด คาดว่าอาจเกิดจากสารสกัดยังไม่บริสุทธิ์จึงยังแสดงฤทธิ์ได้ไม่ดี



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ caffeic acid, vanillic acid และ ferulic acid

**2.4 น้ำมันมะรุม<sup>4</sup>** สามารถเพิ่มความคงตัวของปฏิกิริยาออกซิเดชันให้แก่น้ำมันพืชได้ มะรุม (*Moringa oleifera* Lam.) เป็นพืชที่พบได้ในแถบแอฟริกา เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ อเมริกาใต้ แอฟริกา และแคริบเบียน นิยมใช้ส่วนของใบ ดอก ผล และราก ของมะรุมเป็นอาหาร นอกจากนี้ยังใช้มะรุมเป็นยารักษาภาวะท้องมาน (ascites) ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatism) สัตว์มีพิษกัด (venomous bites) และกระตุ้นการทำงานของหัวใจและระบบไหลเวียนเลือด<sup>4</sup> มีรายงานว่าน้ำมันมะรุม (moringa oil) อุดมไปด้วยกรดโอเลอิกและไอโซเมอร์ของโทโคฟีรอล (tocopherol isomers) จึงมีความคงตัวของปฏิกิริยาออกซิเดชันและทนต่อความร้อนได้ดีเมื่อใช้ทอดอาหารที่อุณหภูมิสูง ดังนั้นจึงนับเป็นข้อดีของน้ำมันมะรุมที่จะนำไปผสมกับน้ำมันพืชชนิดอื่นที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวในปริมาณสูง โดยทั่วไปผู้ที่นิยมบริโภคอาหารทอดมักมีความเสี่ยงสูงที่จะได้รับอันตรายจากผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการออกซิเดชันของน้ำมันพืช ดังนั้นจึงต้องมีการเตรียมน้ำมันพืชในรูปแบบของน้ำมันผสม เช่น การนำน้ำมันพืชชนิดต่าง ๆ มาผสมกับน้ำมันมะรุม เป็นต้น น้ำมันผสมที่เตรียมจากการผสมน้ำมันมะรุมกับน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันและน้ำมันถั่วเหลืองจะมีความคงตัวของปฏิกิริยา

ออกซิเดชันและมีความคงตัวต่อความร้อนเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มสัดส่วนของน้ำมันมะรุม โดยเฉพาะน้ำมันผสมที่มีอัตราส่วนของน้ำมันมะรุมสูงถึง 80 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก น้ำมันพืชที่มีความคงตัวเพิ่มขึ้นนี้จะสามารถนำไปใช้ในการปรุงหรือทอดอาหารที่อุณหภูมิสูงได้

**2.5 สารสกัดจากเปลือกผลทับทิม<sup>18</sup>** มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน จึงช่วยเพิ่มความคงตัวให้แก่ น้ำมันพืช ทั้งนี้เปลือกผลทับทิม (*Punica granatum* L.) เป็นของเสียทางการเกษตรที่สามารถนำกลับมาใช้ประโยชน์ได้ เนื่องจากสารสกัดเมธานอล (methanolic extract) จากเปลือกผลทับทิมมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน จึงสามารถเพิ่มความคงตัวทางเคมีให้กับน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันได้ จากการทดสอบความคงตัวต่อความร้อนของน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันที่ผสมสารสกัดด้วยเมธานอลจากเปลือกผลทับทิม โดยเปรียบเทียบกับน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันที่ผสม BHT ซึ่งใช้เป็นสารกันเสียในน้ำมันพืช พบว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันที่ผสมสารสกัดเมธานอลจากเปลือกผลทับทิมที่มีความเข้มข้น 1000 ส่วนในล้านส่วน (ppm) มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและมีความคงตัวดีกว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันที่ผสมสารสกัดเมธานอลจากเปลือกผลทับทิมที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า 1000 ส่วนในล้านส่วน (ppm) นอกจากนี้ยังมีความคงตัวดีกว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันที่เติมสารกันเสีย BHT อีกด้วย

**2.6 สารสกัดจากกระเทียม<sup>19</sup>** กระเทียม (*Allium sativum* Linn.) ประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชันหลายชนิด เช่น ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) และแอลฟา-โทโคฟีรอล เป็นต้น จากการเตรียมสารสกัดจากกระเทียมโดยใช้ตัวทำละลายชนิดต่างๆ เช่น เมธานอล (methanol) เอทานอล (ethanol) ไดเอทิล อีเธอร์ (diethyl ether) อะซิโตน (acetone) เฮกเซน (hexane) และเอทิลอะซิเตต (ethyl acetate) พบว่าสารสกัดเมธานอลจากกระเทียมมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันดีที่สุด จึงได้มีการศึกษาผลของการเติมสารสกัดจากกระเทียมลงในน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันเพื่อเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืช และจากการศึกษาความคงตัวแบบเร่ง (accelerated study) ของน้ำมันดังกล่าว พบว่าสารสกัดเมธานอลจากกระเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษาความคงตัวของน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันได้ดีกว่าสารกันเสีย BHA และ BHT<sup>19</sup> ทั้งนี้คาดว่าสารประกอบฟีนอลที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในสารสกัดกระเทียมสามารถยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ทำให้น้ำมันเสื่อมสภาพได้ รวมทั้งช่วยลดการสูญเสีย PUFA ได้อีกด้วย

**2.7 สารสกัดจากผักกินใบชนิดต่างๆ<sup>20</sup>** สารสกัดเอทานอล (ethanol extract) จากผักกินใบ เช่น กะหล่ำปลี (*Brassica oleracea* var. capitata) ผักชี (*Coriandrum sativum*) ผักโขม (*Spinacia oleracea*) และผักเป็ด (hongone, *Altemanthera sessilis*) สามารถเพิ่มความคงตัวต่อความร้อนให้แก่ น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันและน้ำมันถั่วลิสงได้ โดยสารสกัดจะขัดขวางการเกิดเปอร์ออกไซด์ในน้ำมันที่ได้รับความร้อน นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากผักกินใบเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันปานกลาง ทั้งนี้ปริมาณโพลีฟีนอลในสารสกัดเอทานอลมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้าน

ออกซิเดชันของผักกินใบ สารสกัดแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเรียงลำดับจากมากไปหาน้อย เป็นดังนี้ ผักโขม > กะหล่ำปลี > ผักชี > ผักเป็ด มีรายงานว่าพืชหลายชนิดที่รับประทานเป็นอาหารมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เช่น คะน้า (kale) ผักโขม (spinach) กะหล่ำดาว (brussels sprout) บร็อกโคลี (broccoli) หัวหอม (onion) มะเขือม่วง (eggplant) และแตงกวา (cucumber) จึงคาดว่าจะสามารถประยุกต์ใช้สารสกัดจากพืชเหล่านี้มาเพิ่มความคงตัวให้แก่ น้ำมันพืชได้

**2.8 สารสกัดจากกากของเสีย (waste) หรือผลิตภัณฑ์พลอยได้ (by-product) จากอุตสาหกรรมอาหาร** ในปัจจุบันนอกจากจะมีการนำสารสกัดจากพืชที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันมาเติมลงในน้ำมันพืชเพื่อยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันแล้ว ยังมีการนำกากของเสียหรือผลิตภัณฑ์พลอยได้จากอุตสาหกรรมอาหารมาเตรียมเป็นสารสกัดที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสำหรับเติมลงในน้ำมันพืชเพื่อเพิ่มความคงตัวต่อความร้อนของน้ำมันพืชอีกด้วย ซึ่งวิธีการนี้จะช่วยลดค่าใช้จ่ายในภาคอุตสาหกรรมได้ดี<sup>21</sup> เปลือกมันฝรั่ง (potato, *Solanum tuberosum* L.) และรากของต้นบีท (sugar beet, *Beta vulgaris* L.) ที่แยกน้ำตาลออกไปแล้ว จัดเป็นกากของเสียที่ทำให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม ทั้งนี้มีรายงานว่าสารสกัดเมธานอลจากกากของเสียดังกล่าวประกอบด้วยสารประกอบฟีนอลที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดีมาก เมื่อทดสอบด้วย 2,2-azinobis (3-ethylbenzthiazoline sulphonate) (ABTS) radical scavenging activity, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging capacity และ  $\beta$ -carotene/linoleic acid test system<sup>22</sup> สารสกัดเมธานอลจากเปลือกมันฝรั่งและรากของต้นบีทที่แยกน้ำตาลออกไปแล้วมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจึงช่วยเพิ่มความคงตัวต่อความร้อนให้แก่ น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน และน้ำมันถั่วเหลือง โดยพบว่าน้ำมันพืชที่เติมสารสกัดเมื่อได้รับความร้อนจะมีค่าเปอร์ออกไซด์และค่าแอนิซิตินต่ำกว่าน้ำมันพืชที่ไม่ได้เติมสารสกัด นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเพิ่มระยะเวลาการให้ความร้อนแก่น้ำมันพืชที่เติมสารสกัด การดูดกลืนแสง (absorptivity) ที่ความยาวคลื่น 232 และ 270 นาโนเมตร มีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย<sup>22</sup> ซึ่งค่าการดูดกลืนแสงที่เพิ่มขึ้นนี้จะแสดงถึงการเกิด conjugated dienes และ polyenes ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเสื่อมสภาพของน้ำมันพืช นอกจากนี้ยังพบว่าฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของสารต่างๆ ที่มีผลเพิ่มความคงตัวให้แก่ น้ำมันพืชเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยเป็นดังนี้ TBHQ > สารสกัดจากเปลือกมันฝรั่ง > BHT = สารสกัดจากรากของต้นบีท > BHA<sup>22</sup> จากการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของสารประกอบฟีนอลด้วยเทคนิคแรงเคลื่อนบาง (thin-layer chromatography, TLC) พบว่าสารสกัดจากเปลือกมันฝรั่งและสารสกัดจากรากของต้นบีทประกอบด้วย chlorogenic acid และ gallic acid ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชัน จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารสกัดเมธานอลจากเปลือกมันฝรั่งและรากของต้นบีทมีศักยภาพสูงในการนำมาพัฒนาเป็นสารต้านออกซิเดชันในน้ำมันพืช

## สรุป

วิธีการหนึ่งที่สะดวกและปลอดภัยในการเพิ่มความคงตัวให้แก่น้ำมันพืช คือ การเติมสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ซึ่งจะช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของน้ำมันพืชในระหว่างการเก็บรักษาหรือเมื่อได้รับความร้อนสูงในระหว่างการปรุงอาหาร สารต้านออกซิเดชันที่ได้มาจากพืชสมุนไพร (เช่น กระเทียม ทับทิม มะรุม ชา และงา) หรือผักสวนครัว (เช่น ผักโขม กะหล่ำปลี ผักชี และผักเป็ด) นับว่ามีความปลอดภัยค่อนข้างสูง เพราะเป็นพืชที่รับประทานเป็นอาหารในชีวิตประจำวัน อย่างไรก็ตามการเตรียมน้ำมันพืชในรูปของน้ำมันผสมที่ประกอบด้วยน้ำมันพืชชนิดต่างๆ ในสัดส่วนที่เหมาะสม คือ มีกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีปริมาณของกรดโอเลอิกในปริมาณสูง เพื่อให้้ำมันพืชมีความคงตัวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันที่อุณหภูมิสูงได้ดี ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการเพิ่มความคงตัวให้แก่้ำมันพืช

---

## เอกสารอ้างอิง

1. Tuberoso CI, Kowalczyk A, Sarritzu E, et al. Determination of antioxidant compounds and antioxidant activity in commercial oilseeds for food use. *Food Chemistry* 2007; 103(4): 1494-501.
2. Silva L, Pinto J, Carrola J, et al. Oxidative stability of olive oil after food processing and comparison with other vegetable oils. *Food Chemistry* 2010; 121(4): 1177-87.
3. Ramadan MF, Moersel J. Screening of the antiradical action of vegetable oils. *Journal of Food Composition and Analysis* 2006; 19(8): 838-42.
4. Anwar F, Hussain AI, Iqbal S, et al. Enhancement of the oxidative stability of some vegetable oils by blending with *Moringa oleifera* oil. *Food Chemistry* 2007; 103(4): 1181-91.
5. Jinyoung L, Yoosung L, Eunok C. Effects of sesamol, sesamin, and sesamolin extracted from roasted sesame oil on the thermal oxidation of methyl linoleate. *LWT-Food Science and Technology* 2008; 41: 1871-5.
6. Lee K, Li J, Kim Y, et al. Synergetic and antagonistic role of natural antioxidant in the autoxidation of soybean oil. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2011; 17(3): 537-42.
7. Branen AL. Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1975; 52(2): 59-63.
8. van Esch GJ. Toxicology of tert-butylhydroquinone (TBHQ). *Food and Chemical Toxicology* 1986; 24(10-11): 1063-5.
9. Hahn SM, DeLuca AM, Mitchell JB, et al. Neurophysiological consequences of nitroxide antioxidants. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1995; 73(3): 399-403.
10. Navarro J, Obrodor E, Carreter J, et al. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and cancer cells associate with tumor growth in vivo. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26(3/4): 410-8.
11. Naz S, Sheikh H, Siddiqi R, et al. Oxidative stability of olive, corn and soybean oil under different conditions. *Food Chemistry* 2004; 88(2): 253-9.
12. Velasco J, Dobarganes C. Oxidative stability of virgin olive oil. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2002; 104: 661-76.

13. Hemalatha S, Ghafoorunissa. Sesame lignans enhance the thermal stability of edible vegetable oils. *Food Chemistry* 2007; 105(3): 1076-85.
14. Kaitaranta JK. Control of lipid oxidation in fish oil with various antioxidative compounds. *Journal of American Chemical Society* 1992; 69: 810-3.
15. Konsoula Z, Liakopoulou-Kyriakides M. Effect of endogenous antioxidants of sesame seeds and sesame oil to the thermal stability of edible vegetable oils. *LWT - Food Science and Technology* 2010; 43(9): 1379-86.
16. Ramadan MF, Wahdan KMM. Blending of corn oil with black cumin (*Nigella sativa*) and coriander (*Coriandrum sativum*) seed oils: Impact on functionality, stability and radical scavenging activity. *Food Chemistry* 2012; 132(2): 873-9.
17. Navarro J, Obrodor E, Carreter J, et al. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and cancer cells associate with tumor growth in vivo. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26(3/4): 410-8.
18. Iqbal S, Haleem S, Akhtar M. Efficiency of pomegranate peel extracts in stabilization of sunflower oil under accelerated conditions. *Food Research International* 2008; 41(2): 194-200.
19. Iqbal S, Bhangar MI. Stabilization of sunflower oil by garlic extract during accelerated storage. *Food Chemistry* 2007; 100(1): 246-54.
20. Shyamala BN, Gupta S, Lakshmi AJ, et al. Leafy vegetable extracts—antioxidant activity and effect on storage stability of heated oils. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 2005; 6(2): 239-45.
21. Vasso O, Constantina T. Utilization of plant by-products for the recovery of proteins, dietary fibers, antioxidants, and colorants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 209: 232.
22. Mohdaly AAA, Sarhan MA, Mahmoud A, et al. Antioxidant efficacy of potato peels and sugar beet pulp extracts in vegetable oils protection. *Food Chemistry* 2010; 123(4): 1019-26.



---

## คำถาม

1. สารใดไม่มีผลเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืช
  1. โอลีเมก้า-3
  2. โทโคฟีรอล
  3. กรดแอสคอร์บิก
  4. กรดเพโทโรเซเลนิก
  5. สารประกอบฟีนอล
  
2. ข้อใดไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้ไขมันพืชมีกลิ่นหืน
  1. ปฏิกิริยารีดักชัน
  2. ปฏิกิริยาออกซิเดชัน
  3. ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส
  4. ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน
  5. ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นเอง
  
3. น้ำมันพืชชนิดใดมีปริมาณคลอโรฟิลล์ต่ำมาก
  1. น้ำมันถั่วลิสง
  2. น้ำมันมะกอก
  3. น้ำมันถั่วเหลือง
  4. น้ำมันเมล็ดฟักทอง
  5. น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน
  
4. ข้อใดไม่ใช่คุณสมบัติของน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษ
  1. มีปริมาณของสารประกอบฟีนอลสูง
  2. ไม่มีกลิ่นมะกอกและไม่เหม็นหืน
  3. มีความคงตัวต่อความร้อนได้ดี
  4. มีปริมาณของโทโคฟีรอลสูง
  5. มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูง

5. การสลายตัวของสารใดในน้ำมันพืชที่เป็นสาเหตุสำคัญของกลิ่นที่เปลี่ยนไป

1. สารประกอบฟีนอล
2. กรดไลโนเลอิก
3. กรดโอเลอิก
4. คลอโรฟิลล์
5. ลิกแนนส์

6. น้ำมันพืชที่มีความคงตัวต่อความร้อนควรมีลักษณะอย่างไร

1. มีกรดโพลีฟีนอลิกและกรดโอเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีกรดไลโนเลอิกในปริมาณสูง
2. มีกรดโอเลอิกและกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีกรดโพลีฟีนอลิกในปริมาณสูง
3. มีกรดโพลีฟีนอลิกและกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีกรดโอเลอิกในปริมาณสูง
4. มีกรดโพลีฟีนอลิกและกรดโอเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีโทโคฟีรอลในปริมาณสูง
5. มีโทโคฟีรอลและกรดไลโนเลอิกในปริมาณต่ำ แต่มีกรดโอเลอิกในปริมาณสูง

7. สารกันเสียชนิดใดที่พบว่ามีพิษทางพันธุกรรมและทำให้เกิดเนื้องอกในสัตว์ทดลอง

1. BHT
2. BHA
3. TBHQ
4. MUFA
5. TEMPO

8. น้ำมันพืชที่มีความคงตัวสูงควรมีดัชนีชี้วัดเป็นอย่างไร

1. ค่าเปอร์ออกไซด์สูง ค่าแอนิซิดีนต่ำ
2. ค่าเปอร์ออกไซด์ต่ำ ค่าแอนิซิดีนสูง
3. ค่าเปอร์ออกไซด์และค่าแอนิซิดีนสูง
4. ค่าเปอร์ออกไซด์และค่าแอนิซิดีนต่ำ
5. ค่าเปอร์ออกไซด์หรือค่าแอนิซิดีนต่ำ

---

9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีผลเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืช

1. Lignans จากกระเทียม
2. Petroselinic acid จากน้ำมันเมล็ดผักชี
3. Sesamin, sesamol และ sesamol จากเมล็ดงา
4. Tocopherol isomers และ oleic acid จากน้ำมันมะรุม
5. Phytosterols และ tocopherol จากน้ำมันเมล็ดเทียนดำ

10. สารใดที่พบในสารสกัดจากเปลือกมันฝรั่งและรากของต้นบีทที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

1. Caffeic acid และ gallic acid
2. Gallic acid และ vanillic acid
3. Caffeic acid และ vanillic acid
4. Gallic acid และ chlorogenic acid
5. Chlorogenic acid และ vanillic acid





วารสาร ไทยโถษณณณณณ

ปีที่ 7 เดือนมกรคม – ธันวาคม 2555

บทความฉบับวิชาการ สำหรับการศึกษต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนินชนิด ออกฤทธิ์ยาวต่อการรักษาอาการนอนไม่หลับ

### The Efficacy and Safety of Prolonged-release Melatonin Tablets for Insomnia Treatment

เภสัชกร ชาวลิต มณฑล

Sino-Thai Traditional Medicine Research Center

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

Corresponding author: chaowalit@rsu.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-1212-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 3 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 3 ธันวาคม 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดีได้
2. สามารถอธิบายการสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมเมลาโทนินได้
3. สามารถใช้ยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาวได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

#### บทคัดย่อ

อาการนอนไม่หลับเป็นปัญหาสุขภาพที่พบได้บ่อย ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาหลักๆ 2 วิธี คือ การปรับปรุงพฤติกรรมและการใช้ยา เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ร่างกายสามารถผลิตเองได้ แต่จะลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น จึงมีการพัฒนายาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาวขึ้น ในชื่อการค้า Circadin® ขนาด 2 มิลลิกรัม เพื่อรักษาอาการดังกล่าว

ยานี้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเพื่อใช้รักษาอาการนอนไม่หลับปฐมภูมิ (Primary insomnia) ในระยะสั้น ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป จากผลการศึกษาประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยของยาดังกล่าว พบว่า ยานี้ช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดีขึ้น เมื่อหยุดยาไม่พบการดื้อยา การถอนยา ไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ควร ระวังในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น Autoimmune disease, Galactose intolerance, Lapp lactase deficiency หรือ Glucose-galactose malabsorption, ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคไต หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร และเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอ ยาเม็ดเมลาโทนิซินชนิดออกฤทธิ์ยาว จึงเป็นยาทางเลือกอีกตัวหนึ่งในการรักษาอาการนอนไม่หลับที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย เมลาโทนิซิน ยาเม็ดออกฤทธิ์ยาว นอนไม่หลับ

## บทนำ

อาการนอนไม่หลับ (Insomnia) เป็นความผิดปกติของการนอนหลับ (Sleep disorder) ครอบคลุมถึงการหลับยาก ตื่นกลางดึกบ่อยครั้ง ตื่นเช้าเกินไป ระยะเวลาการนอน (Total sleep time) ไม่เพียงพอ หรือคุณภาพการนอน (Quality of sleep) ต่ำ ซึ่งส่งผลต่อ ประสิทธิภาพของการประกอบกิจวัตรประจำวัน ซึ่งรวมไปถึงมีความลดลงของความกระฉับกระเฉง พลังงาน ความจำ พฤติกรรมหรือสภาวะทางอารมณ์ เช่น ความเมื่อยล้า ความจำผิดปกติ ความผิดปกติของการเข้าสังคม-อาชีพ อารมณ์แปรปรวน ง่วงซึมในระหว่างวัน พลังงานหรือแรงขับเคลื่อนลดลง เกิดอุบัติเหตุในระหว่างการปฏิบัติงาน ตึงเครียด ปวดศีรษะ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร และความกังวลในเรื่องการหลับ เป็นต้น

การนอนไม่หลับพบได้ประมาณร้อยละ 33 ถึงร้อยละ 50 ของประชากรวัยผู้ใหญ่ และในจำนวนนี้มีร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 15 ที่มีอาการรุนแรง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยของโรคนี้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น เพศหญิง โรคร่วม (ทางอายุรกรรม ทางจิตวิทยา ทางการนอน และการใช้ยาหรือสารเสพติด) การเปลี่ยนงาน การถูกเลิกจ้างและสถานะทางเศรษฐกิจและสังคมที่ต่ำลง<sup>2</sup>

วิธีการรักษาเบื้องต้นมี 2 วิธี ดังนี้

1. การแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี (Sleep hygiene) ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งช่วยกำจัดสาเหตุภายนอกที่รบกวนการนอนหลับ และช่วยให้วงจรการนอนหลับ-ตื่นเกิดเป็นเวลามากขึ้น
2. การใช้ยานอนหลับ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยนอนหลับได้เร็วขึ้น ลดการตื่นกลางดึก และช่วยลดความวิตกกังวลในวันรุ่งขึ้น ซึ่งต้องใช้ร่วมกับการแนะนำหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดีด้วยเสมอ

ตารางที่ 1 แสดงสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี<sup>3</sup>

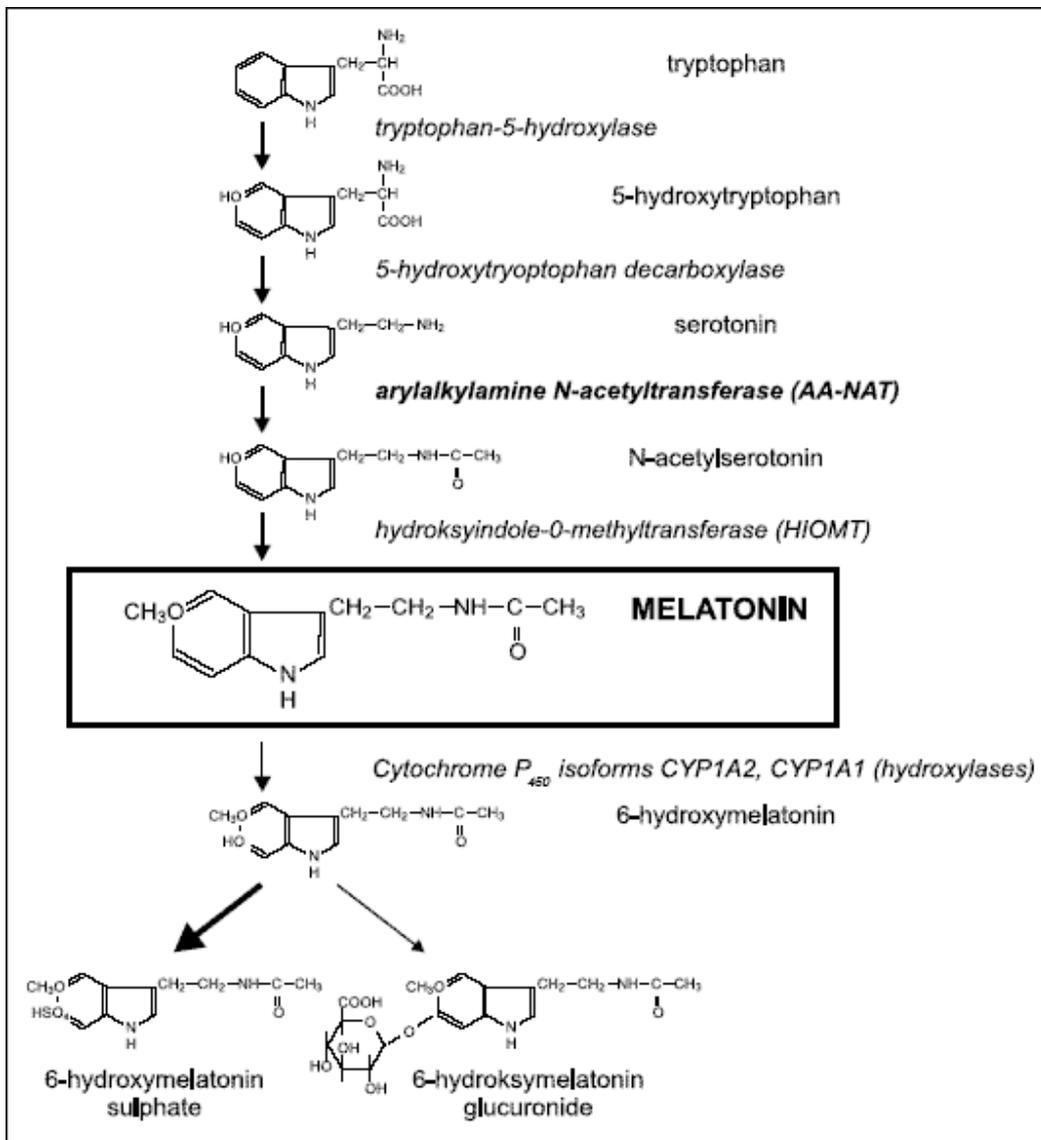
ลำดับ	สุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี
1	ตื่นนอนและเข้านอนให้เป็นเวลาทุกวัน
2	ไม่ทำกิจกรรมอย่างอื่นบนเตียงนอน ยกเว้นเรื่องนอนและการมีเพศสัมพันธ์
3	ใช้เวลาบนเตียงนอนให้น้อยที่สุดในแต่ละคืน
4	ในกรณีที่เข้านอนแล้ว 10-15 นาที แล้วยังนอนไม่หลับ ควรลุกจากเตียงเพื่อทำกิจกรรมอื่นๆทำ เช่น อ่านหนังสือ เมื่อรู้สึกง่วงจึงเข้าไปนอนใหม่
5	ไม่ควรมีนาฬิกาในห้องนอน
6	ไม่ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงกายหรือกิจกรรมที่ทำให้สมองอ่อนล้าก่อนเข้านอน
7	มีกิจกรรมผ่อนคลาย เช่น อาบน้ำอุ่น ดื่มนมหรือน้ำผลไม้ อ่านหนังสือก่อนเข้านอน 10 นาที
8	งดชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนก่อนเข้านอน 6 ชั่วโมง และงดสูบบุหรี่เมื่อเข้านอน
9	พยายามไม่จับหลับในช่วงกลางวันมากเกินไป เพราะทำให้ช่วงกลางคืนหลับยากและคุณภาพการนอนไม่ดี
10	ออกกำลังกายเบาๆ อย่างสม่ำเสมอ แต่หากออกกำลังกายหนักๆ ควรทำในช่วงเย็นๆ เท่านั้น

ยานอนหลับที่นิยมใช้ ได้แก่ ยากลุ่ม Benzodiazepine (BZD) เช่น Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Temazepam, Triazolam ซึ่งยาเหล่านี้แตกต่างกันในด้านคุณสมบัติการถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ระยะเวลาการออกฤทธิ์และค่าครึ่งชีวิตของยาแต่ละชนิด ปัญหาที่พบได้บ่อยเมื่อหยุดยากะทันหันหรือเร็วเกินไป ได้แก่ การดื้อยา (Tolerance) อาการถอนยา (Withdrawal syndrome) และการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา (Rebound insomnia) ต่อมามีการพัฒนายานอนหลับกลุ่ม Non-benzodiazepine เช่น Zolpidem เป็นต้น ซึ่งยานี้พบปัญหาการดื้อยาและการเสพติดยาน้อยกว่ายากลุ่ม BZD นอกจากนี้ยังมีการนำยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการง่วงซึม มาใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ ได้แก่ ยาต้านซึมเศร้า เช่น Amitriptyline, Mianserin และยาด้านฮิสตามีน เช่น Diphenhydramine และ Hydroxyzine เป็นต้น<sup>3</sup>

## การสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมเมลาโทนิน

เมลาโทนิน (Melatonin, N-acetyl-5-methoxytryptamine) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมไพเนียล (Pineal gland) ในสมอง มีบทบาทในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์ (Circadian rhythm) นิยมใช้รักษาอาการที่เกิดขึ้นจากการข้ามเส้นแบ่งเวลา (Time zone) จากการเดินทางไปต่างประเทศหรือที่รู้จักกันในชื่อ “Jet lag” ฮอร์โมนนี้สังเคราะห์ในช่วงกลางคืนถึงร้อยละ 80 หลังมากที่สุดในเวลา 02.00-03.00 น. และหลังต่ำสุดในเวลากลางวัน เมลาโทนินมีค่าครึ่งชีวิต (Half life) ประมาณ 30-60 นาที วัยเด็กเป็นวัยที่มีการผลิตฮอร์โมนเมลาโทนินมากที่สุดและลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้สูงอายุประสบปัญหาการนอนไม่หลับได้มาก<sup>4</sup> เมลาโทนิน ออกฤทธิ์โดยการจับกับ MT<sub>1</sub>,

MT2 และ MT3 receptor โดยเฉพาะ MT1 และ MT2 เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการควบคุม Circadian rhythms และการควบคุมการนอนหลับ ส่วน MT3 receptor ยังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่ชัด เมลาโท닌 มีทริปโทเฟน (Tryptophan) และเซโรโทนิน (Serotonin) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ ถูกเปลี่ยนแปลงครั้งที่ 1 ที่ตับ และครั้งที่ 2 ที่ไต โดยเกิด 6-hydroxylation เกิดเป็น 6-hydroxymelatonin ตามด้วย Sulfate และ Glucuronide conjugation ได้ 6-hydroxymelatonin sulfate (ร้อยละ 90) หรือ 6-hydroxymelatonin glucuronide (ร้อยละ 10) (ดังแสดงในรูปที่ 1) นอกจากนี้ยังมี Minor metabolites อีก เช่น Cyclic 2-hydroxymelatonin, N-gamma-acetyl-N-2-formyl-5-methoxykynurenamine และ N-gamma-acetyl-5-methoxykynurenamine<sup>5</sup>



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมของเมลาโทนินในร่างกาย<sup>5</sup>



ในประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนเมลาโทนินเป็นยาในชื่อการค้า Circadin® ซึ่งเป็นยาเม็ดรูปแบบออกฤทธิ์ยาว (Prolonged-release melatonin tablets, PRM) ผลิตโดยบริษัท Neurim Pharmaceuticals จำกัด ยานี้เป็นยาที่อยู่ในโปรแกรมติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Programme, SMP) จึงอนุญาตให้ใช้เฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น

### ข้อบ่งใช้/วิธีบริหารยา

ยา Circadin® ขนาด 2 มก. ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเพื่อใช้รักษาอาการนอนไม่หลับปฐมภูมิ (Primary insomnia) ในระยะสั้น ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน 1-2 ชั่วโมง ในช่วงท้องว่าง ใช้ได้นาน 13 สัปดาห์ขึ้นกับอาการของผู้ป่วย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาว (ขนาด 2 มก.)

จากการศึกษาของ Wade และคณะ ในปี ค.ศ.2011 เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, placebo controlled trial มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 930 ราย (เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือ 791 ราย) อายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Primary insomnia ใน 2 สัปดาห์แรกให้อาสาสมัครรับประทานยาหลอก ใน 3 สัปดาห์ต่อมาทำการศึกษาแบบ Double-blind โดยแบ่งกลุ่มให้อาสาสมัครรับประทาน PRM หรือยาหลอก โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ดก่อนนอน ในกลุ่มที่ได้รับ PRM จะได้รับยาต่อไปจนครบ 26 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะทำการสุ่มอีกครั้งแบบ 1:1 เพื่อให้ได้รับ PRM หรือยาหลอกต่อไปจนครบ 26 สัปดาห์ เมื่อครบ 26 สัปดาห์แล้วทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาหลอกต่ออีก 2 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่า ในสัปดาห์ที่ 3 ระยะเวลาการนอนหลับในกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในช่วงอายุ 55-80 ปี ( $p = 0.014$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อพิจารณาในช่วงอายุ 18-80 ปี จากการวัดค่า Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), WHO-5 Well-being Index และ Clinical Global Impression-Severity of illness scale (CGI-S) พบว่ามีค่าในทางที่ดีขึ้นในกลุ่มอายุ 18-80 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มอายุ 55-80 ปี ซึ่งการทำให้อาการดีขึ้นนี้สามารถรักษาระดับหรือเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 6 เดือนและไม่มีสัญญาณของการติดยา ไม่มีอาการถอนยาหลังจากหยุดยาหรือไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำที่เกิดจากผลของการหยุดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นพบได้น้อยและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอก<sup>6</sup> แต่อย่างไรก็ตาม การสร้างเมลาโทนินที่ลดต่ำลงนั้นไม่สัมพันธ์กับอายุ ไม่สามารถ ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเมลาโทนินได้<sup>7</sup> นอกจากนี้ Lemoine และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปจำนวน 170 ราย เปรียบเทียบระหว่าง PRM และยาหลอกนาน 3 สัปดาห์ พบว่า PRM เพิ่มคุณภาพการนอนหลับในเวลากลางคืนและความกระฉับกระเฉงในตอนเช้าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.002$  ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่พบการกลับเป็นซ้ำหรืออาการถอนยาหลังจาก

หยุด ยา อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้น้อยและจัดเป็นอยู่ในระดับความรุนแรงต่ำ PRM จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป<sup>8</sup> จากการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ PRM ในระยะเวลายาว (6-12 เดือน) ในผู้ป่วยอายุ 20-80 ปี จำนวน 244 ราย (เมื่อครบ 6 เดือนเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษา 112 ราย และเมื่อครบ 12 เดือน เหลือ 96 ราย) พบว่า ผู้ป่วยมีคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้น ไม่มีรายงานการเกิดการตื่นนอน และเมื่อหยุดการรักษาด้วย PRM ไม่พบว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำหรือไม่มีอาการถอนยา และ PRM ไม่ก่อกวนการสร้างเมลาโทนินตามปกติของร่างกาย<sup>9</sup>

จากการศึกษาแบบ Randomized, double blind, placebo-controlled study ในผู้ป่วยอายุ 55-80 ปี จำนวน 1,248 ราย ในขั้นตอนการสุ่มมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 354 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา PRM และยาหลอก กลุ่มละ 177 ราย ในช่วง 2 สัปดาห์แรกเป็นช่วงของ Single blind โดยให้เฉพาะยาหลอก และ 3 สัปดาห์ต่อมา เป็นช่วง Double blind ด้วย PRM หรือยาหลอก วันละ 1 เม็ด ก่อนนอน 2 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า PRM สามารถเพิ่มคุณภาพการนอนหลับและความกระฉับกระเฉงเมื่อตื่นนอนได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.014$ ) สามารถลดระยะเวลาในการเริ่มหลับลงได้ ( $p = 0.028$ ) เพิ่มคุณภาพชีวิต ( $p = 0.034$ ) แสดงให้เห็นว่า PRM มีความสำคัญทางคลินิกในการรักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปได้<sup>10</sup>

ในปี ค.ศ.2008 มีการศึกษาขนาดเล็กแบบ Randomized, double-blind, placebo-controlled study ในประชากรสุขภาพดีอายุ 55-65 ปี จำนวน 16 ราย (ชาย 12 ราย และหญิง 4 ราย) โดยเปรียบเทียบการให้ยาหลอก PRM ขนาด 2 มก. Zolpidem 10 มก. และ PRM ควบคู่กับ Zolpidem พบว่า PRM ไม่ส่งผลต่อความจำและประสิทธิภาพการขับซีโรนินต์ในวันรุ่งขึ้น ในขณะที่ Zolpidem ส่งผลในแง่ลบต่อความจำ เมื่อพิจารณาในด้านความปลอดภัย พบว่ายาทั้งสองชนิดไม่ส่งผลต่อหัวใจ (อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต หรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจ)<sup>11</sup> เนื่องจากยา PRM ขึ้นทะเบียนสำหรับการใช้ในผู้สูงอายุ จึงมีการทดสอบผลของการรับประทานยานี้ต่อการทรงตัวในเวลากลางคืน เปรียบเทียบกับยา Zolpidem และยาหลอก โดยทำการวัดการทรงตัวก่อนรับประทานยา 30 นาที และหลังรับประทานยา 1.5 และ 4 ชั่วโมง พบว่า PRM ไม่มีผลต่อการทรงตัวในเวลากลางคืนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งแตกต่างจาก Zolpidem และการศึกษาไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ PRM<sup>12</sup>

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม BZD จะก่อกวนหลังของฮอร์โมนเมลาโทนินในช่วงกลางคืน ซึ่งทำให้วงจรการกลับ-ตื่นเกิดความคลาดเคลื่อนไป จึงมีความพยายามที่จะนำเมลาโทนินมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยานอนหลับกลุ่ม BZD มาเป็นระยะเวลานาน เพราะมีผู้ป่วยร้อยละ 50 มีความต้องการที่จะหยุดยา มีการศึกษาในผู้ป่วย 34 ราย ที่ได้รับยา BZD พบว่า ผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้ยาในกลุ่ม BZD และใช้เมลาโทนิน (รูปแบบควบคุมการออกฤทธิ์, Controlled release) ทดแทน

ได้ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์<sup>13</sup> แต่มีอีก 1 งานวิจัยที่เก็บข้อมูลในอาสาสมัครจำนวนใกล้เคียงกัน (38 ราย) พบว่า เป็นการยากที่จะใช้เมลาโทนิททดแทนยากลุ่ม BZD ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา BZD มาเป็นระยะเวลานาน<sup>14</sup>

นอกจากการนำยานี้มาใช้ในผู้ป่วยอายุ 55 ปีขึ้นไปแล้วนั้น ยังมีการนำมาใช้กับผู้ป่วยเด็กที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาวของ PRM ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 88 ราย (ชาย 46 ราย และหญิง 42 ราย) ที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม ขนาดยาที่ใช้คือ 4-6 มก. ระยะเวลาในการรักษา 6-72 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ภายในระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยกลับได้เร็วขึ้นร้อยละ 44 ( $p < 0.001$ ) นอนหลับได้นานขึ้นร้อยละ 10.1 ( $p < 0.001$ ) การตื่นกลางดึกลดลงร้อยละ 75 ( $p < 0.001$ ) และคุณภาพการนอนหลับดีขึ้นร้อยละ 75 ( $p < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ Baseline ตลอดการศึกษาไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง การศึกษาหนึ่งชี้ให้เห็นว่า PRM เป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการใช้ระยะยาวเพื่อรักษาอาการนอนไม่หลับในเด็กที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม<sup>15</sup> นอกจากนี้มีการขยายผลการศึกษาไปในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 36 ราย (ชาย 11 ราย หญิง 25 ราย) ที่มีอายุ 45-77 ปี มีรูปแบบการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, crossover study โดยช่วง 3 สัปดาห์แรกผู้ป่วยจะได้รับ PRM หรือยาหลอก มีช่วง Wash out period 1 สัปดาห์ และ 3 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยจะได้รับยาอีกตัวหนึ่งที่ไม่ใช่ยาเดิมที่ได้ในช่วง 3 สัปดาห์แรก เมื่อครบช่วง Cross over แล้ว ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา PRM ต่ออีก 5 เดือน โดยเป็นแบบ Open-label design ผลการศึกษา พบว่า หลังจากการได้รับยา PRM ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ Serum glucose, Fructosamine, Insulin, C-peptide, Antioxidant levels หรือ Blood chemistry นอกจากนี้ประสิทธิภาพการนอน เวลาตื่น และจำนวนครั้งของการตื่นในขณะนอนหลับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากการใช้ยา เมื่อติดตามการใช้ยา 5 เดือน พบว่า ค่าเฉลี่ย HbA1c ต่ำกว่าค่า Baseline อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.005$ ) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่า การลดลงของค่าเฉลี่ย HbA1c เกิดจากเมลาโทนิทหรือไม่ เนื่องจากในช่วง 5 เดือนหลังนั้นไม่มีการให้ยาหลอกเพื่อเปรียบเทียบกัน<sup>16</sup> นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานแล้ว ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จากการศึกษาแบบ Randomized, double-blind จำนวน 4 งานวิจัย เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ PRM กับยาหลอก นาน 3 สัปดาห์ (ผู้ป่วยได้รับ PRM 195 ราย ได้รับยาหลอก 197 ราย) หรือได้รับยา 28 สัปดาห์ (ผู้ป่วยได้รับ PRM 157 ราย ได้รับยาหลอก 40 ราย) และเปรียบเทียบความปลอดภัยจากงานวิจัย 8 ชิ้น ซึ่งเป็นแบบ Single blind, open-label study ในระยะเวลา 1 ปี (ผู้ป่วยได้รับ PRM 650 ราย ได้รับยาหลอก 632 ราย) พบว่า คุณภาพการนอนหลับและพฤติกรรม

หลังจากการตื่นนอนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ PRM ( $p < 0.0001$  และ  $p < 0.0008$  ตามลำดับ) ระยะเวลาที่ใช้ในการเริ่มหลับลดลง ( $p = 0.02$ ) และ Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) ดีขึ้น ( $p = 0.0003$ ) เมื่อเปรียบเทียบสัญญาณชีพ รวมทั้งความดันโลหิตในเวลากลางวัน Baseline และ Treatment phase ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้น้อย แสดงให้เห็นว่า PRM มีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีอาการนอนไม่หลับ<sup>17</sup>

### ผลข้างเคียงของยา<sup>18,19</sup>

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงของยา PRM

จำแนกตามระบบ	พบได้บ่อย (1-10%)	พบได้น้อย (0.1-1%)	พบได้น้อยมาก (< 0.01%)
Infections and infestations	Influenza, respiratory tract infection, pharyngitis, nasopharyngitis, urinary tract infection	-	Herpes zoster
Blood and lymphatic system disorders	-	-	Leukopenia, thrombocytopenia
Metabolism and nutrition disorders	-	-	Hypertriglyceridaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	Anxiety	Irritability, nervousness, restlessness, insomnia, abnormal dreams, nightmares	Mood altered, aggression, agitation, crying, stress symptoms, disorientation, early morning awakening, libido increased, depressed mood, depression
Nervous system disorders	Dizziness, headache, migraine	Lethargy, psychomotor hyperactivity, somnolence	Syncope, memory impairment, disturbance in attention, dreamy state, restless legs syndrome, poor quality sleep, paraesthesia
Eye disorders	-	-	Vision blurred, lacrimation increased
Ear and labyrinth disorders	-	-	Vertigo positional, vertigo

Cardiac disorders	-	-	Angina pectoris, palpitations
Vascular disorders	-	Hypertension	Hot flush
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, constipation, diarrhea, nausea, vomiting,	Abdominal pain upper, dyspepsia, mouth ulceration, dry mouth	Gastro-oesophageal reflux disease, gastrointestinal disorder, oral mucosal blistering, tongue ulceration, gastrointestinal upset, bowel sounds abnormal, flatulence, salivary hypersecretion, halitosis, abdominal discomfort, gastric disorder, gastritis
Hepatobiliary disorders	-	Hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	Dermatitis, night sweats, pruritus, rash, pruritus generalised, dry skin	Eczema, erythema, hand dermatitis, psoriasis, rash generalised, rash pruritic, nail disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, back pain, muscle cramp, neck pain, pain in extremity	Pain in extremity	Arthritis, muscle spasms, neck pain, night cramps
Renal and urinary disorders	-	Glycosuria, proteinuria	Polyuria, haematuria, nocturia
Reproductive system and breast disorders	-	Menopausal symptoms	Priapism, prostatitis
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Chest pain	Fatigue, pain, thirst
Investigations	-	Liver function test abnormal, weight increased	Hepatic enzyme increased, blood electrolytes abnormal, laboratory test abnormal

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการใช้ยาเกินขนาด (Overdose) การรับประทานยานี้ขนาด 5 มก. ทุกวันติดต่อกันนาน 12 เดือนในช่วงการวิจัยทางคลินิก ไม่พบอันตรายจากการใช้ยา และการใช้ยา

นี้ขนาด 300 มก.ทุกวัน ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่นเดียวกัน หากเกิดการได้รับยาเกินขนาด คาดว่าจะมีอาการง่วงซึม แต่อย่างไรก็ตามยานี้จะถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยา ไม่จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาพิเศษแต่อย่างใด<sup>18</sup>

### ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้<sup>18,19</sup>

#### ข้อควรระวัง

- Autoimmune diseases เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- Galactose intolerance, Lapp lactase deficiency หรือ Glucose-galactose malabsorption เนื่องจากเม็ดยามีส่วนประกอบของ Lactose 80 มก.ต่อเม็ด
- ผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ และมีการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับเมลาโทนินในเลือดที่ร่างกายสร้างขึ้น เนื่องจากมีการลดลงของการกำจัดยาในผู้ป่วยโรคตับ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้
- ผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- หญิงให้นมบุตร เนื่องจากในสภาวะปกติสามารถตรวจพบเมลาโทนินที่ร่างกายสร้างขึ้นหลั่งออกมากับน้ำนม เพราะฉะนั้นยาเมลาโทนินที่รับประทานเข้าไปจะสามารถหลั่งผ่าน ได้นมได้เช่นเดียวกัน
- เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เพียงพอ

#### ข้อห้ามใช้

- แพ้เมลาโทนินหรือสารช่วยในยาเม็ดเมลาโทนิน

### อันตรกิริยา<sup>18,19</sup>

#### อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

- เมลาโทนินกระตุ้น CYP3A ในหลอดทดลอง (*in vitro*) เมื่อให้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับยานั้นในเลือดต่ำลง
- เมลาโทนินไม่กระตุ้น CYP1A ในหลอดทดลอง การให้ยานี้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้ จึงไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน
- เมลาโทนินถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP1A การใช้ยาเมลาโทนินร่วมกับยาที่ส่งผลต่อเอนไซม์นี้จะส่งผลต่อระดับเมลาโทนินได้ กล่าวคือ ยาที่กระตุ้นเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับเมลาโทนินลดต่ำลง และยาที่ยับยั้งเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มสูงขึ้น

- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Fluvoxamine ซึ่งจะทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มขึ้น (AUC เพิ่มขึ้น 17 เท่า และ Cmax เพิ่มขึ้น 12 เท่า) โดยการยับยั้งการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP1A2 และ CYP2C19 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกัน
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา 5- หรือ 8-methoxypsoralen (MOP) เนื่องจากทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มขึ้น โดยการยับยั้งการเมแทบอลิซึม
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Cimetidine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP2D จะทำให้ระดับเมลาโทนินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น
- การสูบบุหรี่จะลดระดับเมลาโทนินเนื่องจากการกระตุ้น CYP1A2
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Estrogen (เช่น ยาคุมกำเนิด หรือฮอร์โมนทดแทน) ซึ่งทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มสูงขึ้น โดยการยับยั้ง CYP1A1 และ CYP1A2
- ยาที่ยับยั้ง CYP1A2 เช่น Quinolones จะทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มสูงขึ้น
- ยาที่กระตุ้น CYP1A2 เช่น Carbamazepine และ Rifampicin จะทำให้ระดับเมลาโทนินลดลง

#### อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์

- ไม่ควรดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ PRM เนื่องจากจะลดประสิทธิภาพการทำให้นอนหลับของยานี้ สาเหตุเกิดจากแอลกอฮอล์จะไปเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของการเป็น Prolonged-release ของยา ทำให้ยาเมลาโทนินถูกปลดปล่อยออกมาแบบทันทีทันใด
- PRM จะเสริมฤทธิ์การทำให้นอนหลับของยากลุ่ม BZD และ non-BZD
- การให้ PRM ร่วมกับ Thioridazine และ Imipramine ไม่พบอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตาม การให้ PRM ร่วมกับ Imipramine จะเพิ่มความรู้สึกสงบระงับทำให้ปฏิบัติงานได้ค่อนข้างลำบากเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ Imipramine เพียงตัวเดียว และเพิ่มความรู้สึกว่าตนเองมีปมด้อย เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ Thioridazine เดี่ยวๆ

#### บทสรุป

ยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาว เป็นยาทางเลือกอีกตัวหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป แต่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม จึงต้องเลือกใช้ให้ถูกกลุ่มผู้ป่วย เพื่อให้การใช้ยาเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังเป็นยาที่อยู่ในโปรแกรมติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Programme, SMP) จึงต้องเก็บข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวหลังออกสู่ท้องตลาดต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, et al. Evaluation of chronic insomnia. *Sleep* 2000;23:1.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
3. สุรัชย์ เกื้อศิริกุล. อาการนอนไม่หลับหรือนอนหลับไม่เพียงพอ. ใน มาโนช หล่อตระกูล. คู่มือการดูแลผู้มีปัญหาสุขภาพจิตและจิตเวชสำหรับแพทย์.กรมสุขภาพจิต, 2544.
4. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:913–23.
5. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans (online). Available at [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11\\_06\\_s5/articles/02\\_article.html](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11_06_s5/articles/02_article.html) (29 September 2012).
6. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011;27:87-98.
7. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months:a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Medicine* 2010;8:1-18.
8. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372–80.
9. Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia –an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:301–11.
10. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2597-605.



- 
11. Otmani S, Demazières A, Staner C, et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:693–705.
  12. Otmani S, Metzger D, Guichar N, et al. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012;27:270–6.
  13. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. *Arch Intern Med* 1999;159:2456-60.
  14. Vissers FHJA, Knipschild PG, Crebolder HFJM. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci* 2007;29:641-6.
  15. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011;45:23-6.
  16. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:307–13.
  17. Lemoine P, Wade AG, Katz A, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integrated Blood Pres Contr* 2012;5:9–17.
  18. Anonymous. Circadin 2 mg prolonged-release tablets (online). Available at [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925048/anx\\_25048\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925048/anx_25048_en.pdf) (19 September 2012)
  19. Anonymous. Circadin data sheet (online). Available at <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/c/circadintab.pdf> (19 September 2012)

## คำถาม

1. ข้อใดคือนิยามที่ถูกต้องของอาการนอนไม่หลับ
  - 1) นอนหลับยาก
  - 2) ตื่นนอนกลางดึกบ่อย
  - 3) ตื่นเช้าผิดปกติ
  - 4) ระยะเวลารวมของการนอนไม่เพียงพอ
  - 5) ถูกทุกข้อ
  
2. ข้อใดไม่ใช่สุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี (Sleep hygiene)
  - 1) ตื่นนอนและเข้านอนให้เป็นเวลาทุกวัน
  - 2) ไม่ควรมีนาฬิกาในห้องนอน
  - 3) ไม่ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงกายหรือกิจกรรมที่ทำให้สมองอ่อนล้าก่อนเข้านอน
  - 4) พยายามไม่งีบหลับในช่วงกลางวันมากเกินไป
  - 5) ออกกำลังกายหนักๆ อย่างสม่ำเสมอ
  
3. ข้อใดกล่าวผิดเกี่ยวกับเมลาโทนิน
  - 1) ควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น (Circadian rhythm)
  - 2) MT3 receptor มีบทบาทมากสุดในการควบคุม Circadian rhythm
  - 3) สารตั้งต้นในการสังเคราะห์เมลาโทนินคือ ทริปโทเฟน และเซโรโทนิน
  - 4) เมลาโทนินสังเคราะห์น้อยสุดในช่วงกลางวัน
  - 5) เมลาโทนินถูกสังเคราะห์มากสุดในช่วงกลางคืน
  
4. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับข้อบ่งใช้และวิธีบริหารยา Circadin
  - 1) สามารถรับประทานยานี้พร้อมอาหารได้
  - 2) ขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาอาการนอนไม่หลับในระยะยาว
  - 3) ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป
  - 4) ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับในระยะยาวได้ไม่เกิน 1 ปี
  - 5) รับประทานก่อนนอนครั้งละ 1-2 เม็ด ก่อนนอนทันที

- 
5. ยา Circadin<sup>®</sup> มีรูปแบบการปลดปล่อยอย่างไร
- 1) Prolonged-release
  - 2) Controlled-release
  - 3) Sustained-release
  - 4) Modified-release
  - 5) Pulsatile release
6. ข้อใดกล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PRM ผิด
- 1) ช่วยให้คุณภาพการนอนดีขึ้น
  - 2) ไม่ทำให้เกิดอาการถอนยา
  - 3) ไม่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา
  - 4) ทำให้เกิดการติดยาเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
  - 5) ยายังอยู่ใน Safety monitoring programme ใช้ในโรงพยาบาลเท่านั้น
7. ข้อใดไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย
- 1) Thrombocytopenia
  - 2) Headache
  - 3) Nasopharyngitis
  - 4) Back pain
  - 5) Arthralgia
8. ผู้ป่วยกลุ่มใดที่ควรระมัดระวังการใช้ PRM
- 1) Autoimmune disease
  - 2) Galactose intolerance
  - 3) Hepatic disease
  - 4) Renal impairment
  - 5) ถูกทุกข้อ

9. ยาชนิดใดที่สามารถใช้ร่วมกับยา PRM ได้

- 1) Fluvoxamine
- 2) Omeprazole
- 3) Estrogen
- 4) Carbamazepine
- 5) Rifampicin

10. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา PRM

- 1) แอลกอฮอล์เพิ่มประสิทธิภาพการทำให้หลับของ PRM
- 2) PRM เพิ่มฤทธิ์การทำให้หลับของยากลุ่ม BZD
- 3) PRM ลดฤทธิ์การทำให้อ่อนหลับของยากลุ่ม Non-BZD
- 4) สามารถใช้ PRM ร่วมกับ Thioridazine ได้อย่างปลอดภัย
- 5) สามารถใช้ PRM ร่วมกับ Imipramine ได้อย่างปลอดภัย



วารสาร ไทยโภษัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## องค์ประกอบทางเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ และการประยุกต์ใช้ทาง การแพทย์ของน้ำมันพืช

### Chemical constituents, Biological Activities, and Medical

### Applications of Vegetable Oils

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาทิรัตน์<sup>1</sup>

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิรัตน์<sup>2</sup>

ภาควิชาเภสัชเคมี<sup>1</sup> และ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม<sup>2</sup>

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1212-02

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 4 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 4 ธันวาคม 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของน้ำมันพืช
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงการประยุกต์ใช้น้ำมันพืชในทางการแพทย์
3. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงข้อควรระวังในการบริโภคน้ำมันพืชในชีวิตประจำวัน

#### บทคัดย่อ

น้ำมันพืชที่เหมาะสมต่อการนำมาบริโภค ควรประกอบด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนในปริมาณสูง และมีกรดไขมันอิ่มตัว และกรดไขมันทรานส์ในปริมาณต่ำ นอกจากนี้ควรมีสารต้านออกซิเดชันในปริมาณสูงด้วย น้ำมันพืชมีฤทธิ์ทางชีวภาพสำคัญ เช่น ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด และฤทธิ์ต้านอักเสบ ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เพื่อป้องกันและบรรเทาอาการหรือโรคต่างๆ ได้ เช่น โรคตาบอดกลางคืน โรคกระเพาะอาหาร และโรคหลอดเลือด

เลือดหัวใจ เป็นต้น อย่างไรก็ตามในการบริโภคน้ำมันพืชจะต้องทราบถึงข้อควรระวังในการเลือกบริโภคน้ำมันพืชด้วย โดยเฉพาะน้ำมันพืชที่มีกรดไขมันทรานส์ในปริมาณสูง เพราะอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้

**คำสำคัญ**           น้ำมันพืช กรดไขมัน สารต้านออกซิเดชันฤทธิ์ทางชีวภาพ ฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด  
Vegetable oils fatty acids antioxidant biological activity antilipidemic activity

## บทนำ

โดยทั่วไปน้ำมันพืชจะได้อมาจากเมล็ดพืช เช่น งา ถั่วลิสง ถั่วเหลือง ข้าวโพด ปอ ฝ้าย และจากผลของปาล์ม เป็นต้น น้ำมันพืชประกอบด้วยสารสำคัญโดยเฉพาะกรดไขมัน กรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acids, PUFA) และสารต้านออกซิเดชันที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพร่างกายมนุษย์ มีรายงานว่าน้ำมันพืชหลายชนิดมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เช่น น้ำมันเมล็ดผักชี (coriander oil) น้ำมันเมล็ดยี่ห่วย (fennel seed oil) น้ำมันเมล็ดฝ้าย (cottonseed oil) น้ำมันวอลนัท (walnut oil) น้ำมันเมล็ดกัญชา (hemp seed oil) และน้ำมันเมล็ดไนเจอร์ (niger seed) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าน้ำมันพืชที่ประกอบด้วย polyphenols, tocopherols และ coenzyme Q10/Q9 ในปริมาณสูง สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้<sup>2</sup> อย่างไรก็ตามผู้บริโภคควรมีความรู้เกี่ยวกับองค์ประกอบของกรดไขมันในน้ำมันพืชเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจซื้อหา น้ำมันพืชมาบริโภค เนื่องจากน้ำมันพืชบางชนิดมีกรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acids, SFA) ในปริมาณสูง ซึ่งจะส่งผลเสียต่อระดับไขมันในเลือด<sup>3</sup> นอกจากนี้ความร้อนที่ใช้ในกระบวนการผลิตน้ำมันพืชจะทำให้มีปริมาณของกรดไขมันทรานส์ (trans fatty acid, TFA) สูงขึ้น ซึ่ง TFA จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>4</sup> จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการทราบถึงองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของน้ำมันพืชจะสามารถพัฒนาศักยภาพของน้ำมันพืชไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ได้

## องค์ประกอบทางเคมีของน้ำมันพืช

จากรายงานการศึกษาเปรียบเทียบน้ำมันที่ได้จากการสกัดแบบเย็นจากเมล็ดพืชหลายชนิด ได้แก่ เรพ (rape, *Brassica napus* L. var. *oleifera*) ป่าน (flax, *Linum usitatissimum* L.) ทานตะวัน (sunflower, *Helianthus annuus* L.) ถั่วเหลือง (soya, *Glycine hispida* Moench, *Glycine max* (Linne) Mer.) ข้าวโพด (maize, *Zea mays* L.) ฟักทอง (pumpkin, *Cucurbita pepo* L.) องุ่น (grape, *Vitis vinifera* L.) และถั่วลิสง (peanut, *Arachis hypogaea* L.) รวมทั้งน้ำมันมะกอก (olive oil) จากผลมะกอก (*Olea europaea*)<sup>5</sup> พบว่าน้ำมันถั่วลิสง (peanut oil) น้ำมันเมล็ดเรพ (rape seed oil) และน้ำมันมะกอก (olive oil) อุดมไปด้วย oleic acid ในขณะที่น้ำมันเมล็ด

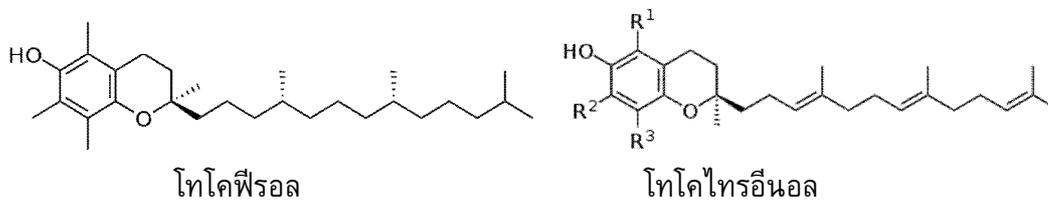
ฟักทอง (pumpkin seed oil) น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil) และน้ำมันเมล็ดองุ่น (grape seed oil) อุดมไปด้วย linoleic acid นอกจากนี้ น้ำมันข้าวโพด (corn oil) และน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน (sunflower oil) จะอุดมไปด้วย linoleic acid, oleic acid และ palmitic acid สำหรับน้ำมันเมล็ดปอ (flax seed oil) จะอุดมไปด้วย  $\alpha$ -linolenic acid ซึ่งจัดเป็น  $\omega$ -3 fatty acid<sup>5</sup> โดยทั่วไป PUFA ใน น้ำมันพืช เช่น linoleic acid และ linolenic acid เป็นกรดไขมันจำเป็นต่อร่างกาย ทั้งนี้ linoleic acid จัดเป็นองค์ประกอบของ ceramides ที่พบได้ในเยื่อหุ้มเซลล์ และเป็นสารตั้งต้นของ arachidonic acid ที่ใช้ในการสังเคราะห์ prostaglandin, thromboxane, prostacyclin และ leukotriene ซึ่งในแต่ละวันร่างกายมนุษย์ควรได้รับ oleic acid 11–16 เปอร์เซ็นต์ linoleic acid 4–6 เปอร์เซ็นต์ และ  $\alpha$ -linolenic acid 1 เปอร์เซ็นต์ เพื่อให้เกิดผลดีต่อระดับไขมันในเลือด ทั้งนี้ น้ำมันพืชที่ดีต่อสุขภาพควรมี SFA เช่น lauric acid, myristic acid และ behenic acid ในปริมาณต่ำ เพราะกรดไขมันอิ่มตัวเหล่านี้จะส่งผลเสียต่อระดับไขมันในเลือด<sup>3</sup>

น้ำมันพืชประกอบด้วย tocopherol ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชัน ที่ช่วยจับ hydroperoxide และยับยั้ง autoxidation chain reaction<sup>5</sup> ดังนั้นปริมาณของ tocopherol ในน้ำมันพืชจึงมีความสำคัญต่อสุขภาพร่างกาย น้ำมันถั่วลิสง น้ำมันเมล็ดเรพ น้ำมันมะกอก น้ำมันเมล็ดฟักทอง น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันข้าวโพด และน้ำมันเมล็ดปอ มีสัดส่วนของ  $\gamma$ -tocopherol ในปริมาณสูง ยกเว้นน้ำมันเมล็ดองุ่นและน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันจะมีสัดส่วนของ  $\alpha$ -tocopherol ในปริมาณสูง ซึ่ง  $\alpha$ -tocopherol จะมีผลดีต่อสุขภาพมากที่สุด เพราะช่วยป้องกันการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคหัวใจ และหลอดเลือด โรคมะเร็ง และอัลไซเมอร์ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม น้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษจะมี  $\alpha$ -tocopherol ในปริมาณสูง และอาจสูงถึง 50 เท่าของปริมาณ  $\gamma$ -tocopherol จากการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณ chlorophyll, carotene, squalene และ phenolic compound ในน้ำมันพืช<sup>5</sup> พบว่าน้ำมันมะกอกมีสารสำคัญทั้ง 4 ชนิด ในปริมาณสูง อย่างไรก็ตามไม่พบ squalene ในน้ำมันเมล็ดปอ น้ำมันเมล็ดองุ่น และน้ำมันถั่วเหลือง ทั้งนี้  $\beta$ -carotene จัดเป็น provitamin A ที่สำคัญ และจะทำหน้าที่ต้านออกซิเดชันร่วมกับ chlorophyll โดยทำหน้าที่เสมือนเป็น pro-oxidant squalene จัดเป็นสารประเภท triterpenes และเป็นสารมัธยันตร์ที่สำคัญใน steroids biosynthetic pathway และมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง<sup>6</sup> มีรายงานว่า phenolic compound มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ต้านมะเร็ง และต้านอักเสบ<sup>7</sup> ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของสารประกอบฟีนอลจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีการแทนที่ของหมู่ไฮดรอกซิลหมู่ที่สองหรือหมู่เมธอกซีบน *ortho*-position หรือ *para*-position ของวงแหวนฟีนอล phenolic compound ชนิดต่างๆ ในน้ำมันพืชจะมีความแตกต่างกันมาก ทั้งนี้ น้ำมันมะกอกประกอบด้วย phenolic compound ทั้งที่ไม่พบและที่พบได้น้อยมากในน้ำมันพืชอื่น ได้แก่ tyrosol, hydroxytyrosol, vanillic acid, *p*-coumaric acid, oleuropein, ligstroside, luteolin และ apigenin มี

รายงานว่าน้ำมันข้าวโพดประกอบด้วย vanillin, *trans*-cinnamic acid และ ferulic acid ในขณะที่น้ำมันเมล็ดเรพประกอบด้วย syringic acid และ sinapic acid ในปริมาณสูง<sup>5</sup> จากรายงานการศึกษา DPPH radical scavenging activity ในน้ำมันพืช พบว่าน้ำมันข้าวโพดและน้ำมันถั่วเหลืองมีค่า Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) สูงที่สุด และยังมีปริมาณ tocopherol สูงที่สุดอีกด้วย ในขณะที่น้ำมันมะกอกมี phenolic compound และ squalene ในปริมาณสูง แต่ไม่แสดงค่า TEAC ที่สูงตามไปด้วย<sup>5</sup> ทั้งนี้ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณของ PUFA และ tocopherol<sup>5</sup>

Tocopherol และ tocotrienol เรียกรวมกันว่า tocol หรือวิตามินอี จัดเป็นสารต้านออกซิเดชันที่ละลายในไขมัน<sup>9</sup> มีโครงสร้างทางเคมี (รูปที่ 1) ที่ประกอบด้วย chromanol ring และ side chain ที่ไม่ชอบน้ำเช่น phytyl ที่พบใน tocopherol และ isoprenyl ที่พบใน tocotrienol ซึ่งการเรียกชื่อไอโซเมอร์ต่างๆ ของ tocopherol และ tocotrienol ว่าเป็น  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - หรือ  $\delta$ -tocopherols จะแตกต่างกันไปตามจำนวนและตำแหน่งของหมู่เมทิลซึ่งเป็นหมู่แทนที่บนวงแหวนฟีนอลของ chromanol ring ในปัจจุบันสามารถวิเคราะห์หาปริมาณ  $\alpha$ -,  $\gamma$ - และ  $\delta$ -tocopherols ในน้ำมันพืชได้ด้วยเทคนิค liquid chromatography-electrochemical detection โดยเลือกใช้ coulometric mode<sup>9</sup> tocol ในน้ำมันพืชมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจึงลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า tocol มีฤทธิ์ต้านชรา และลดโคเลสเตอรอล<sup>10</sup> สเตอรอลจากพืชจัดเป็น isoprenoid compound ที่มีโครงสร้างหลักเป็น sterol และมี alkyl chain โดยทั่วไป sterol จากพืชจะมีพันธะคู่บนตำแหน่ง C-5 ในขณะที่ตำแหน่งอื่นๆ ไม่พบพันธะคู่ จึงเป็นที่มาของชื่อ stanols ซึ่งในที่นี้คำว่า sterols จะหมายถึง sterol และ stanol<sup>11</sup> สเตอรอลจากพืชสามารถลดระดับ low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ได้ โดยยับยั้งการดูดซึม cholesterol และเพิ่มการขับออกของ cholesterol ทางน้ำดีโดยผ่านตับ<sup>8</sup> จากรายงานการวิเคราะห์น้ำมันพืชด้วยเทคนิค high performance liquid chromatography (HPLC) ร่วมกับ fluorescence detector (FLD) ซึ่งใช้สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ tocol และเทคนิค gas chromatography (GC) ร่วมกับ flame ionization detector (FID) ซึ่งใช้สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ sterol พบว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันมี  $\alpha$ -tocopherol ในปริมาณสูง ในขณะที่น้ำมันจากต้นคาเมลไลนา (camelina oil) น้ำมันเมล็ดฝ้าย (linseed oil) และน้ำมันเมล็ดเรพ มี  $\gamma$ -tocopherol ในปริมาณสูง<sup>8</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำมันจมูกข้าว (wheat germ oil) มีปริมาณ tocol และ sterol สูงที่สุด ในขณะที่น้ำมันเมล็ดเรพมีปริมาณ sterol รองลงมาจากน้ำมันจมูกข้าว ทั้งนี้ยังพบสารในกลุ่ม lignans เช่น sesamin และ sesamol ในน้ำมันงา (sesame oil) อีกด้วย<sup>8</sup>





โทโคฟีรอล

โทโคไทรอินอล

### รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารประเภทโทโคฟีรอลและโทโคไทรอินอล

ในปัจจุบันยังคงมีความนิยมในการบริโภคน้ำมันมะกอกซึ่งมีจำหน่ายในท้องตลาดหลากหลายชนิด สามารถแบ่งชนิดของน้ำมันมะกอกได้ตามคุณภาพของน้ำมัน และเรียกชื่อตามความบริสุทธิ์ เช่น น้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษจะมีคุณภาพและความบริสุทธิ์สูง มีรสและกลิ่นมะกอกแรง ได้มาจากการบีบเย็น น้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษมี phenolic compound และ tocopherol ในปริมาณสูง จึงมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดี<sup>12</sup> โดยทั่วไปน้ำมันมะกอกจะอุดมไปด้วย PUFA และกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว (monounsaturated fatty acid, MUFA) เช่น oleic acid นอกจากนี้ยังประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชัน เช่น tocopherol, carotenoid, sterol และ phenolic compound ทั้งนี้มีรายงานว่าสารสกัดที่ขอบน้ำของน้ำมันมะกอกจะอุดมไปด้วย phenolic compound ได้แก่ 3,4-dihydroxyphenylethanol และ phydroxyphenylethanol ซึ่งจัดเป็น phenyl-alcohols รวมทั้ง oleasidic form ของ 3,4-dihydroxyphenylethanol ซึ่งจัดเป็น phenyl-acids<sup>12</sup> จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าน้ำมันพืชได้มาจากเมล็ดหรือส่วนต่างๆ ของพืชหลากหลายสายพันธุ์ ซึ่งน้ำมันพืชแต่ละชนิดจะมีองค์ประกอบทางเคมีที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพแตกต่างกันไป ต่อไปนี้จะกล่าวถึงสารสำคัญในน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีแนวโน้มที่จะนำมาใช้ในทางการแพทย์

#### สารสำคัญในน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

สารสำคัญที่พบในน้ำมันรำข้าว (rice bran oil) เช่น tocopherol, tocotrienol และ  $\gamma$ -oryzanol สารสำคัญที่พบในน้ำมันงา เช่น sesamin และ sesamol สารสำคัญที่พบในน้ำมันมะพร้าว เช่น polyphenol สารสำคัญเหล่านี้ล้วนมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน<sup>13</sup> ทั้งนี้  $\alpha$ -tocopherol ที่ละลายได้ดีในน้ำมันจะทำหน้าที่เป็นสารต้านออกซิเดชันในกระบวนการ lipid peroxidation ที่เยื่อหุ้มเซลล์และทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระ เช่น singlet oxygen<sup>13</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า tocotrienol โทโคไทรอินอลมีฤทธิ์ลดโคเลสเตอรอล ต้านมะเร็ง และปกป้องเซลล์ประสาท<sup>14</sup> การบริโภคอาหารที่อุดมไปด้วยสารต้านออกซิเดชันจะช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากสารต้านออกซิเดชันสามารถลดการทำลายไขมัน โปรตีน และ nucleic acids จากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นได้ ซึ่งสารต้านออกซิเดชันจะทำหน้าที่เป็น free radical scavenger, reducing agent, complexer ของ prooxidant metal หรือ quencher ในการเกิด singlet oxygen โดยทั่วไป

แล้วน้ำมันพืชจะประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชัน เช่น tocopherol, phenolic compound และ phospholipids ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกทำลายไปในระหว่างกระบวนการสกัดน้ำมันที่ใช้ความร้อน<sup>1</sup> phytosterols ในน้ำมันพืชมีฤทธิ์ลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือด ออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิด allylic free radical และปฏิกิริยา isomerization เพื่อทำให้อนุมูลอิสระมีความคงตัวมากขึ้น<sup>1,14</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าฟอสโฟไลปิดซึ่งเป็นไขมันที่มีขั้วและพบได้ในน้ำมันพืชที่ค่อนข้างบริสุทธิ์จะทำหน้าที่เป็น free radical scavenger หรือ antioxidant synergist นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น emulsifier ช่วยให้ สารต้านออกซิเดชันและไขมันที่ถูกออกซิไดส์เข้ากันได้<sup>1</sup> จากการศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระใน น้ำมันพืช<sup>1</sup> พบว่าน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเรียงลำดับจากสูงไปหาต่ำเป็นดังนี้ น้ำมันเมล็ด ผักชี > น้ำมันเมล็ดยี่ห่วย > น้ำมันเมล็ดฝ้าย > น้ำมันถั่วลิสง > น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน > น้ำมัน วอลนัท > น้ำมันเมล็ดกัญชา > น้ำมันเมล็ดฝ้าย > น้ำมันมะกอก > น้ำมันเมล็ดไนเจอร์

### สารสำคัญในน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด

จากรายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างน้ำมันคาโนลา (canola oil) น้ำมันมะกอกชนิด บริสุทธิ์ และน้ำมันมะกอกที่อุดมด้วย  $\alpha$ -linolenic acid โดยให้น้ำมันเหล่านี้แก่หนูทดลอง (Sprague Dawley rat) เป็นเวลานาน 7 สัปดาห์ พบว่าหนูที่ได้รับน้ำมันคาโนลาและน้ำมันมะกอกที่อุดมด้วย  $\alpha$ -linolenic acid มีระดับ triglycerides ในเลือดลดลงได้ดีกว่าหนูที่ได้รับน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์ ทั้งนี้ น้ำมันคาโนลาและน้ำมันมะกอกที่อุดมด้วย  $\alpha$ -linolenic acid สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอลทั้งหมดได้ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มระดับ high density lipoprotein (HDL) ซึ่งเป็นไขมันชนิดดีได้ดีกว่าน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์ คาดว่าร่างกายสามารถเปลี่ยน  $\alpha$ -linolenic acid ไปเป็น eicosapentaenoic acid (EPA) ที่มีผลลดระดับไขมันในเลือดและช่วยป้องกันการเกิดโรค หลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาถึงกลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวต่อไป<sup>15</sup>

หนูทดลองที่ได้รับน้ำมันคาโนลามี total cholesterol ลดลงมากกว่าหนูทดลองที่ได้รับน้ำมัน เมล็ดดอกทานตะวัน และเมื่อทำการศึกษาในมนุษย์พบว่าน้ำมันคาโนลาสามารถลดระดับความ เข้มข้นของ cholesterol ในเลือดได้ใกล้เคียงกับน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน และน้ำมันเมล็ดดอก ทานตะวันยังสามารถลดระดับความเข้มข้นของ HDL-cholesterol ได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ น้ำมันคาโนลาไม่มีผลต่อระดับความเข้มข้นของ HDL-cholesterol หนูทดลองที่ได้รับน้ำมันเมล็ด ดอกทานตะวันจะมี cholesterol ในตับเพิ่มสูงขึ้น ในขณะที่น้ำมันคาโนลาไม่มีผลต่อระดับ cholesterol ในตับหนู หนูทดลองที่ได้รับน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวันจะมีการขับ cholesterol และ metabolite ของมันออกทางอุจจาระลดลง<sup>16</sup> จากที่กล่าวมาพอสรุปได้ว่าน้ำมันคาโนลาส่งผลดีต่อ ระดับไขมันเลือดมากกว่าน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน

หนูทดลองเพศผู้ ที่ได้รับน้ำมันคาโนลา น้ำมันเมล็ดถั่วเหลือง น้ำมันข้าวโพด และเนย (yogurt butter) เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์<sup>9</sup> พบว่าสามารถลดระดับ cholesterol ในเลือด ตับ และ

กล้ามเนื้อได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ ทั้งนี้ yogurt butter ซึ่งเป็นเนยที่มีไขมันต่ำ สามารถเพิ่มระดับของ HDL และลดระดับของ LDL ได้ดีกว่าน้ำมันคาโนลา น้ำมันเมล็ดองุ่น และ น้ำมันข้าวโพด มีรายงานว่าน้ำมันคาโนลาสามารถลดระดับโคเลสเตอรอลทั้งหมด และ/หรือระดับของ LDL ได้ นอกจากนี้ น้ำมันคาโนลา ยังส่งผลเพิ่มระดับของ HDL และ/หรือลดระดับของ triglyceride ในเลือดได้อีกด้วย มีรายงานว่าการบริโภคน้ำมันคาโนลาและมาร์การีนที่ทำจากน้ำมันคาโนลา ทดแทนการบริโภคน้ำมันพืชชนิดอื่นที่มี SFA ในปริมาณสูง จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้<sup>18</sup> ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากน้ำมันคาโนลาประกอบด้วย SFA ในปริมาณต่ำมาก (7.1 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณกรดไขมันทั้งหมด) ในขณะที่น้ำมันพืชชนิดอื่นมี SFA ในปริมาณที่สูงกว่า ซึ่งน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน น้ำมันข้าวโพด น้ำมันมะกอก น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันถั่วลิสง น้ำมันเมล็ดฝ้าย และน้ำมันปาล์ม (palm oil) มี SFA ประมาณ 9.7, 12.9, 13.5, 14.4, 16.9, 25.9 และ 49.3 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณกรดไขมันทั้งหมด ตามลำดับ นอกจากนี้ น้ำมันคาโนลา ยังอุดมไปด้วย MUFA (58.9 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณกรดไขมันทั้งหมด) และกรดไขมันจำเป็น  $\alpha$ -linolenic acid (9.3 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณกรดไขมันทั้งหมด)<sup>17</sup>

น้ำมันรำข้าว (rice bran oil) ประกอบด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น tocotrienol, oryzanol และวิตามินอี มี PUFA และ MUFA ในปริมาณสูง สามารถลดระดับ LDL และ triglyceride และเพิ่มระดับ HDL โดยลดการดูดซึม cholesterol และลดการเกิดก้อนไขมันอุดตันในหลอดเลือด จึงเหมาะสำหรับผู้ที่ต้องการควบคุมระดับไขมันในเลือด และช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง<sup>18,19</sup>

จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าน้ำมันพืชที่อุดมด้วยสารต้านออกซิเดชัน MUFA และ PUFA จะช่วยลดระดับ LDL และ triglyceride ในเลือด เพิ่มระดับ HDL ในเลือด โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง free radical-induced lipid peroxidation จึงช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

### สารสำคัญในน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ

จากรายงานการศึกษาผลของโอเมก้า-3 ที่มีต่อกระดูกของหนูทดลอง (Sprague Dawley rat) เพศเมีย พบว่าน้ำมันที่มี  $\omega$ -3 ในปริมาณสูง ได้แก่ น้ำมันข้าวโพด น้ำมันเมล็ดป่าน และน้ำมันที่ได้จากสัตว์ทะเล (เช่น krill oil, menhaden oil, salmon oil และ tuna oil) สามารถเพิ่มความแข็งแรงให้แก่กระดูกของหนูทดลองได้<sup>20</sup> Angiotensin converting enzyme (ACE) เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว นอกจากนี้ ACE ยังไฮโดรไลซ์ bradykinin ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้อีกด้วย ดังนั้นหากร่างกายมีระดับของ ACE สูงเกินไป จะทำให้หลอดเลือดหดตัวมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ ACE ด้วย angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดความดันโลหิตอย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องใช้ยา เนื่องจากยาลดความดันโลหิต

มักทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น ไอแห้ง การรับรู้รสชาติอาหารผิดปกติ และผื่นคัน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีผลต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในเลือดอีกด้วย ดังนั้นน้ำมันพืชที่ประกอบด้วย peptide ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ACE จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการป้องกันโรคความดันโลหิตสูง มีรายงานว่าสามารถแยก peptide ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ACE ได้จากถั่วเหลือง (soybean) ข้าวโพด (corn) ถั่วเขียว (mung bean) เมล็ดบัควีท (buckwheat) และเมล็ดเรพ (rapeseed)<sup>21</sup> น้ำมันพืชจากเมล็ดพืชดังกล่าวจึงมีแนวโน้มในการนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (dietary supplement) ที่มีฤทธิ์ลดความดันโลหิต

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าน้ำมันพืชมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย โดยเฉพาะฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด ทั้งนี้มีหลายรายงานการวิจัยที่บ่งบอกได้น้ำมันพืชมีแนวโน้มที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ได้ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

### การประยุกต์ใช้น้ำมันพืชในทางการแพทย์

ระดับของ LDL ในกระแสเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น และ LDL ที่ถูกออกซิไดซ์จะกระตุ้นให้เซลล์บุหลอดเลือดหลังสารที่ทำให้ monocyte สามารถยึดเกาะกับผนังด้านในของหลอดเลือดได้ จากนั้นโมโนไซต์จะเปลี่ยนไปเป็น macrophage คอยจับกิน LDL ที่ถูกออกซิไดซ์แล้ว จนกลายเป็น foam cell ที่ภายในเต็มไปด้วยไขมัน เมื่อมีการสะสมของ foam cell ในปริมาณสูง จะทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ดังนั้นการลดปริมาณการบริโภค cholesterol และ SFA จึงส่งผลดีต่อร่างกาย เพราะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตามการบริโภค MUFA และ PUFA จะสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ และยังมีฤทธิ์ต้านอักเสบที่เซลล์บุหลอดเลือดอีกด้วย โดยออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและยับยั้ง free radical-induced lipid peroxidation จึงมีผลช่วยให้การทำงานของหลอดเลือดดีขึ้น<sup>22</sup> มีรายงานการตัดแปรน้ำมันพืชในรูปแบบของ blended oil และ interesterified oil โดยเตรียมจากน้ำมันมะพร้าว และน้ำมันรำข้าว หรือน้ำมันงา โดยมีอัตราส่วนของ SFA: MUFA: PUFA เท่ากับ 1:1:1 เตรียมขึ้นจากการกวนผสมน้ำมันเข้าด้วยกันโดยใช้เครื่องกวนสารละลายเป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ภายใต้แก๊สไนโตรเจน สำหรับ interesterified oil เตรียมโดยการบ่ม blended oil กับเอนไซม์ immobilized lipase (*Rhizomucor miehei* lipozyme IM-60) ที่ความเข้มข้น 1 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก กวนด้วยอัตราเร็ว 160 รอบ/นาที ในอ่างควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่า เป็นเวลานาน 72 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส จากนั้นจึงรินแยกเฉพาะส่วนของน้ำมันออกมา การเตรียมน้ำมันตัดแปรด้วยวิธี interesterification จะไม่มีผลต่อปริมาณสารสำคัญและองค์ประกอบของกรดไขมันในน้ำมัน จากการนำ blended oil และ interesterified oil ที่เตรียมได้ดังกล่าวไปศึกษาในหนูทดลอง (male Wistar rat) ให้โดยการกิน พบว่า blended oil และ interesterified oil สามารถเพิ่มการทำงานของ endogenous antioxidant enzyme ได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเอนไซม์เหล่านี้ ได้แก่

super oxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase และ glutathione-s-transferase นอกจากนี้ยังเพิ่มการทำงานของ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase และ  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase ได้อีกด้วย<sup>22</sup> อัตราส่วนของ PUFA ต่อ SFA (P/S ratio) ที่เหมาะสม คือ 0.8–1.0 ซึ่งมีความสำคัญต่อการทำงานของ เอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เพื่อให้เกิดผลดีต่อระดับไขมันในเลือดและป้องกันการเกิดโรค หลอดเลือดหัวใจ

น้ำมันคาโนลาได้มาจากเมล็ดพืชในสกุล *Brassica* เช่น rapeseed เป็นน้ำมันที่มี SFA ในปริมาณต่ำ แต่มี MUFA และ  $\alpha$ -linolenic acid ในปริมาณสูง นอกจากนี้น้ำมันคาโนลา ยังมี erucic acid ในปริมาณต่ำอีกด้วย<sup>23</sup> erucic acid มีผลต่อการเจริญเติบโตของทารกทั้งในแง่ของการเพิ่ม น้ำหนักตัวและส่วนสูง และองค์ประกอบของกรดไขมันในน้ำมันคาโนลา ยังมีความคล้ายคลึงกับกรด ไขมันในน้ำมันของมนุษย์ ดังนั้นประเทศในแถบทวีปยุโรป ออสเตรเลีย เอเชีย และลาตินอเมริกา จึง แนะนำให้เติมน้ำมันคาโนลาที่มี erucic acid ลงในสูตรอาหารสำหรับทารกได้ในปริมาณที่ไม่เกิน 1 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณไขมันทั้งหมด อย่างไรก็ตาม erucic acid มีผลต่อความผิดปกติของ กล้ามเนื้อหัวใจในสัตว์ทดลอง และข้อมูลด้านความปลอดภัยของน้ำมันคาโนลา ยังไม่ชัดเจน ดังนั้น ประเทศต่างๆ ในทวีปอเมริกาเหนือจึงยังไม่แนะนำให้เติมน้ำมันคาโนลาลงในอาหารสำหรับทารก<sup>21</sup>

Indomethacin และ diclofenac เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ใช้รักษาอาการ อักเสบ ลดไข้ และแก้ปวด อาการไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ คือ การระคายเคืองกระเพาะอาหาร แนวทางหนึ่งในการแก้ปัญหาดังกล่าวคือ การใช้ไขมันพืชที่ประกอบด้วย  $\alpha$ -tocopherol เพื่อลด อาการระคายเคืองของกระเพาะอาหารจากยาดังกล่าว<sup>22</sup> จากการศึกษาในหนูทดลองโดยการให้ indomethacin หรือ diclofenac ร่วมกับน้ำมันพืช เช่น น้ำมันข้าวโพด น้ำมันมะกอก หรือน้ำมัน เมล็ดดอกทานตะวัน พบว่าสามารถลดอาการบวมของอุ้งเท้าหนูทดลองที่ได้รับคาราจีแนน ได้ดีกว่า การได้รับยาเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ไขมันพืชที่ประกอบด้วย  $\alpha$ -tocopherol ยังช่วยลดการ ระคายเคืองกระเพาะอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย<sup>24</sup> อย่างไรก็ตามการได้รับน้ำมันพืชเพียง อย่างเดียวโดยไม่ได้รับยาดังกล่าวก็พบว่ามีฤทธิ์ต้านอักเสบเช่นเดียวกัน ที่เป็นเช่นนี้เพราะในน้ำมัน พืชประกอบด้วย  $\alpha$ -tocopherol ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน จึงช่วยลดอาการอักเสบและลดการระคาย เคืองกระเพาะอาหาร

จากการศึกษาองค์ประกอบของกรดไขมันและฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของน้ำมันพืชที่ได้จาก เมล็ดมะระขี้นก (bitter melon seed, *Momordica charantia*) และเมล็ดบวบงู (snake melon seed, *Trichosanthes anguina*)<sup>25</sup> พบว่าน้ำมันพืชทั้งสองชนิดประกอบด้วยไอโซเมอร์ของ conjugated linolenic acid ที่แตกต่างกันดังนี้ น้ำมันจากเมล็ดมะระขี้นกประกอบด้วย  $\alpha$ -eleostearic acid มากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ โดยมี *cis*-configuration 33 เปอร์เซ็นต์ และ *trans*-configuration 66

เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่น้ำมันจากเมล็ดบวบประกอบด้วย punicic acid มากกว่า 40 เปอร์เซ็นต์ โดยมี *cis*-configuration 66 เปอร์เซ็นต์ และ *trans*-configuration 33 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งน้ำมันทั้งสองชนิดแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำโดย sodium arsenite ให้เกิด lipid peroxidation และการอักเสบในเนื้อเยื่อ<sup>25</sup> conjugate linolenic acid มารกยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอกในมนุษย์ (human tumor cell) และ punicic acid มีฤทธิ์ต้านอักเสบโดยออกฤทธิ์ยับยั้ง tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-induced neutrophil hyperactivation และ reactive oxygen species (ROS) production<sup>25</sup> ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและต้านอักเสบของน้ำมันเมล็ดมะระขี้เหล็กและเมล็ดบวบคาดว่าจะพัฒนาไปใช้ในการรักษาภูมิอาการโรคลำไส้อักเสบได้

น้ำมันพืชเป็นแหล่งของวิตามิน แร่ธาตุ และ carotenoid ที่ละลายได้ดีในน้ำมันพืช เช่น lutein,  $\beta$ -carotene, zeaxanthin, lycopene, violaxanthin และ neoxanthin เป็นต้น ซึ่ง carotenoid จะสลายตัวไปเมื่อน้ำมันพืชได้รับความร้อนในระหว่างการปรุงอาหาร<sup>27</sup> จากการวิเคราะห์หาปริมาณ lutein ในน้ำมันพืชด้วยเทคนิค HPLC ร่วมกับ ultraviolet (UV) detector พบว่าน้ำมันมัสตาร์ด (mustard oil) มีปริมาณ lutein สูงที่สุด รองลงมาคือน้ำมันปาล์ม (palm oil) อย่างไรก็ตามไม่พบ lutein ในน้ำมันอัลมอนด์ (almond oil) น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน น้ำมันมะกอก น้ำมันรำข้าว และ น้ำมันข้าวโพด ซึ่ง lutein อาจถูกทำลายในระหว่างกระบวนการสกัดน้ำมันด้วยความร้อน<sup>28</sup> โดยทั่วไปน้ำมันพืชที่ใช้ปรุงอาหารในชีวิตประจำวันจะเป็นแหล่งสำคัญของ lutein ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และเป็น macular pigment ที่ช่วยให้การทำงานของจอประสาทตาเป็นปกติ ในภาวะที่เด็กและผู้ใหญ่ขาด lutein จะทำให้เกิดโรคตาบอดกลางคืนได้ จึงคาดว่าน้ำมันพืชที่ประกอบด้วย lutein ในปริมาณสูงจะสามารถนำมาใช้รักษาโรคตาบอดกลางคืนได้

### ข้อควรระวังในการบริโภคน้ำมันพืช

ในปัจจุบันมีความสนใจเกี่ยวกับ TFA ในน้ำมันพืชที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับ LDL แต่ลดระดับ HDL ในเลือด จึงมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีและโรคหัวใจขาดเลือด<sup>4,27</sup> ทั้งนี้ โครงสร้างทางเคมีของกรดไขมันจะมีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของจำนวนคาร์บอน ตำแหน่งของพันธะคู่ และ *cis-trans* configuration ซึ่งกระบวนการ hydrogenation และกระบวนการทำให้บริสุทธิ์หรือกำจัดกลิ่นของน้ำมันพืชด้วยความร้อนจะทำให้ปริมาณของ TFA ในน้ำมันพืชเพิ่มสูงขึ้น<sup>28</sup> ความร้อนที่ใช้ในการผลิตน้ำมันพืชจะทำให้โครงสร้างทางเคมีของ linoleic acid และ linolenic acid เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก *cis*-configuration ไปเป็น *trans*-configuration มากขึ้น<sup>4</sup> ดังนั้นในหลายประเทศจึงแนะนำให้ผู้บริโภคระมัดระวังการบริโภคน้ำมันพืชที่ประกอบด้วย TFA ในปริมาณสูง

โลหะหนักที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ได้แก่ สารหนู (As) ตะกั่ว (Pb) นิกเกิล (Ni) และ แคดเมียม (Cd) โลหะหนักที่จำเป็นต่อร่างกาย ได้แก่ ทองแดง (Cu) สังกะสี (Zn) เหล็ก (Fe) และ

แมงกานีส (Mn)<sup>28</sup> หากร่างกายได้รับโลหะหนักในปริมาณสูงเกินไปจะทำให้เกิดอันตราย จากการวิเคราะห์โลหะหนัก 8 ชนิด ได้แก่ ทองแดง สังกะสี เหล็ก แมงกานีส แคดเมียม นิกเกิล ตะกั่ว และ สารหนู ในน้ำมันพืช 9 ชนิด ที่มีจำหน่ายในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน โดยการเตรียมตัวอย่าง ด้วยวิธี microwave digestion และวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักด้วยเทคนิค inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICPAES) และ graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS)<sup>27</sup> พบว่าทองแดง สังกะสี เหล็ก แมงกานีส นิกเกิล ตะกั่ว และสารหนู มีค่าความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.214–0.875, 0.742–2.56, 16.2–45.3, 0.113–0.556, 0.026–0.075, 0.009–0.018 และ 0.009–0.019 ไมโครกรัม/กรัม ตามลำดับ ในขณะที่แคดเมียมมีความเข้มข้น 2.64–8.43 ไมโครกรัม/กิโลกรัม โดยทั่วไปความเข้มข้นของเหล็กและทองแดงในน้ำมันพืชมักมีค่าสูงกว่าโลหะหนักชนิดอื่นๆ ซึ่งในที่นี้พบว่าความเข้มข้นของเหล็กและทองแดงในน้ำมันพืชดังกล่าวมีอยู่ในระดับที่สูงและยังสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานกำหนด ในขณะที่โลหะหนักชนิดอื่นๆ ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้<sup>29</sup> ทั้งนี้คาดว่าโลหะหนักที่ปนเปื้อนในน้ำมันพืชอาจเกิดจากดิน สิ่งแวดล้อมต่างๆ สายพันธุ์พืชที่สามารถสะสมโลหะหนักได้ในเนื้อเยื่อ บัญ ยาฆ่าแมลง และการใช้อุปกรณ์หรือเครื่องมือที่เป็นโลหะในกระบวนการสกัดน้ำมันพืช เป็นต้น

ในปัจจุบันนิยมใช้น้ำมันปาล์มสำหรับทอดอาหาร เพราะน้ำมันปาล์มทนความร้อนได้สูง ทอดแล้วอาหารไม่เหม็นหืน และกรอบได้นาน น้ำมันที่สกัดจากผลปาล์มแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ น้ำมันที่ได้จากเนื้อของผลปาล์ม เรียกว่าน้ำมันปาล์ม และน้ำมันที่ได้จากเนื้อในของเมล็ดปาล์ม (palm kernel oil) จากรายงานการศึกษาการปนเปื้อนของราเซลล์เดี่ยวหรือยีสต์ (yeast) และราสาย (mold) ในน้ำมันพืช 6 ชนิด ได้แก่ น้ำมันปาล์ม น้ำมันจากเนื้อในของเมล็ดปาล์ม น้ำมันมะพร้าว น้ำมันข้าวโพด น้ำมันถั่วลิสง และน้ำมันเมล็ดฝ้าย สามารถแยกยีสต์ได้ 16 ชนิด และราสายอีก 35 ชนิด ซึ่งยีสต์เหล่านี้จัดอยู่ในสกุล *Saccharomyces*, *Candida*, *Debaromyces*, *Hansenula*, *Trichosporon*, *Torulopsis* และ *Pichia* สำหรับราสายจัดอยู่ในสกุล *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Mucor*, *Geotrichum* และ *Cladosporium* ทั้งนี้สกุลที่มักพบการปนเปื้อนในน้ำมันพืชได้บ่อย คือ *Saccharomyces* และ *Aspergillus*<sup>30</sup> คาดว่าการปนเปื้อนจากเชื้อราอาจมีที่มาจากดิน และอากาศที่สัมผัสในระหว่างการเก็บเกี่ยวพืช กระบวนการสกัดน้ำมัน การแบ่งบรรจุ และการเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบการปนเปื้อนในน้ำมันพืชจากเชื้อราในสกุล *Candida*, *Rhodotorula* และ *Hansenula* ซึ่งสามารถเจริญเติบโตได้ดีในน้ำมันพืช และเชื้อราที่สามารถสร้างสารพิษที่ทนต่อความร้อนจากการปรุงอาหารได้ เช่น เชื้อราในสกุล *Penicillium*, *Aspergillus* และ *Fusarium* ซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผู้บริโภค<sup>30</sup> น้ำมันพืชทั้ง 6 ชนิดมีความชื้นต่ำกว่า 1 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ เนื่องจากความชื้นต่ำจะมีความเสี่ยงต่ำจากการปนเปื้อน

ด้วยเชื้อรา ทั้งนี้ น้ำมันปาล์มมีค่า biochemical oxygen demand (BOD) สูงที่สุด ในขณะที่น้ำมันที่ได้จากเนื้อในของเมล็ดปาล์มมีค่า BOD ต่ำที่สุด ซึ่ง BOD คือ ปริมาณของออกซิเจนที่ถูกใช้โดยจุลินทรีย์ในกระบวนการย่อยสลายสารอินทรีย์ภายใต้สภาวะที่มีอากาศ ซึ่งน้ำมันพืชที่มีค่า BOD ต่ำจะมีความคงตัวสูงต่อการย่อยสลายด้วยเชื้อรา นอกจากนี้ยังพบว่า น้ำมันปาล์มมีค่า iodine value สูงที่สุด ในขณะที่น้ำมันมะพร้าวมีค่า iodine value ต่ำที่สุด ซึ่งน้ำมันพืชที่มีค่า iodine value ต่ำจะมีความคงตัวสูงต่อเชื้อรา จากการศึกษาการเจริญเติบโตสะสมสูงสุด (cumulative maximum growth) ของยีสต์และราสายจะบ่งบอกถึงการย่อยสลายของน้ำมันพืช โดยพบว่าน้ำมันที่ได้จากเนื้อในของเมล็ดปาล์มมีความคงตัวต่อยีสต์และราสายได้ดีที่สุด ในขณะที่น้ำมันปาล์มมีความคงตัวต่อยีสต์และราสายได้น้อยที่สุด<sup>30</sup>

### สรุป

น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันข้าวโพด น้ำมันเมล็ดองุ่น น้ำมันเมล็ดฟักทอง และน้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน มี linoleic acid ในปริมาณสูง ในขณะที่น้ำมันเมล็ดป่านมี linolenic acid ในปริมาณสูง ซึ่งทั้ง linoleic acid และ linolenic acid จัดเป็น PUFA ที่จำเป็นต่อร่างกาย น้ำมันพืชดังกล่าวยังประกอบด้วย tocopherol ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในปริมาณสูง น้ำมันมะกอกเป็นน้ำมันพืชที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย เพราะอุดมไปด้วย PUFA, MUFA และสารต้านออกซิเดชัน เช่น tocopherol, carotenoid, sterol และ phenolic compound จากข้อดีของน้ำมันพืชที่ประกอบด้วยสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลายจึงได้มีการนำมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ ซึ่งเป็นเพียงความคาดหมายว่าจะใช้ป้องกันหรือรักษาโรคได้ เช่น น้ำมันพืชที่มี lutein ในปริมาณสูงใช้รักษาโรคตาบอดกลางคืน น้ำมันคาโนลาที่มี erucic acid ช่วยให้ทารกเจริญเติบโตได้ดี น้ำมันพืชที่มี  $\alpha$ -tocopherol ช่วยลดอาการระคายเคืองของกระเพาะอาหารจากการได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ น้ำมันเมล็ดมะขี้เหล็กที่มี conjugated linolenic acid ใช้ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอก และ blended oil ที่มี P/S ratio อยู่ระหว่าง 0.8-1.0 ช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตามการนำน้ำมันพืชมาบริโภคก็ควรระมัดระวังเกี่ยวกับการปนเปื้อนจากเชื้อราและโลหะหนักซึ่งจะเป็นอันตรายต่อร่างกาย และควรคำนึงถึงข้อมูลด้านความปลอดภัยของน้ำมันบางชนิด เช่น น้ำมันคาโนลาที่มีผลต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจในสัตว์ทดลอง



---

## เอกสารอ้างอิง

1. Ramadan MF, Moersel J. Screening of the antiradical action of vegetable oils. *Journal of Food Composition and Analysis* 2006; 19(8): 838-42.
2. Gladine C, Meunier N, Blot A, et al. Preservation of micronutrients during rapeseed oil refining: A tool to optimize the health value of edible vegetable oils? Rationale and design of the Optim'Oils randomized clinical trial. *Contemporary Clinical Trials* 2011; 32(2): 233-9.
3. Beardsell D, Francis J, Ridley D, et al. Lipids promoting constituents in plant derived edible oils. *Journal of Food* 2002; 9: 1-34.
4. Hou J, Wang F, Wang Y, et al. Assessment of trans fatty acids in edible oils in China. *Food Control* 2012; 25(1): 211-5.
5. Tuberoso CI, Kowalczyk A, Sarritzu E, et al. Determination of antioxidant compounds and antioxidant activity in commercial oilseeds for food use. *Food Chemistry* 2007; 103(4): 1494-501.
6. Smith TJ. Squalene: potential chemopreventive agent. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000; 9: 1841-8.
7. Hashim YZHY, Gill CIR, McGlynn H, et al. Components of olive oil and chemoprevention of colorectal cancer. *Nutrition Reviews* 2005; 63: 374-86.
8. Schwartz H, Ollilainen V, Piironen V, et al. Tocopherol, tocotrienol and plant sterol contents of vegetable oils and industrial fats. *Journal of Food Composition and Analysis* 2008; 21(2): 152-61.
9. Asadi F, Shahriari A, Chahardah-Cheric M. Effect of long-term optional ingestion of canola oil, grape seed oil, corn oil and yogurt butter on serum, muscle and liver cholesterol status in rats. *Food and Chemical Toxicology* 2010; 48(8-9): 2454-7.
10. Sánchez-Pérez A, Delgado-Zamarreño MM, Bustamante-Rangel M, et al. Automated analysis of vitamin E isomers in vegetable oils by continuous membrane extraction and liquid chromatography-electrochemical detection. *Journal of Chromatography A* 2000; 881(1-2): 229-41.

11. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Progress in Lipid Research* 2002; 41: 457-500.
12. Silva L, Pinto J, Carrola J, et al. Oxidative stability of olive oil after food processing and comparison with other vegetable oils. *Food Chemistry* 2010; 121(4): 1177-87.
13. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: The other half of the natural vitamin E family. *Molecular Aspects of Medicine* 2007; 28(5-6): 692-728.
14. Seneviratne KN, Hapuarachchi CD, Ekanayake S. Comparison of the phenolic-dependent antioxidant properties of coconut oil extracted under cold and hot conditions. *Food Chemistry* 2009; 114(4): 1444-9.
15. Baba NH, Antoniadou K, Habbal Z. Effects of dietary canola, olive, and linolenic acid enriched olive oils on plasma lipids, lipid peroxidation and lipoprotein lipase activity in rats. *Nutrition Research* 1999; 19(4): 601-12.
16. Garg ML, Blake R. Cholesterol dynamics in rats fed diets containing either canola oil or sunflower oil. *Nutrition Research* 1997; 17(3): 485-92.
17. Johnson GH, Keast DR, Kris-Etherton PM. Dietary modeling shows that the substitution of canola oil for fats commonly used in the United States would increase compliance with dietary recommendations for fatty acids. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; 107: 1726-34.
18. Seetharamaiah GS, Chandrasekhara N. Studies on hypocholesterolemic activity of rice bran oil. *Atherosclerosis* 1989; 78(2-3): 219-23.
19. Ausman LM, Rong N, Nicolosi RJ. Hypocholesterolemic effect of physically refined rice bran oil: Studies of cholesterol metabolism and early atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2005; 16(9): 521-9.
20. Lukas R, Gigliotti JC, Smith BJ, et al. Consumption of different sources of omega-3 polyunsaturated fatty acids by growing female rats affects long bone mass and microarchitecture. *Bone* 2011; 49(3): 445-62.
21. Wu J, Aluko RE, Muir AD. Purification of angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides from the enzymatic hydrolysate of defatted canola meal. *Food Chemistry* 2008; 111(4): 942-50.

- 
22. Reena MB, Lokesh BR, Effect of feeding blended and interesterified vegetable oils on antioxidant enzymes in rats. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49(1): 136-43.
  23. Rzehak P, Koletzko S, Koletzko B, et al. Growth of infants fed formula rich in canola oil (low erucic acid rapeseed oil). *Clinical Nutrition* 2011; 30(3): 339-45.
  24. Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, et al. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and  $\alpha$ -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin in rats. *European Journal of Pharmacology* 2008; 591(1-3): 300-6.
  25. Saha SS, Ghosh M. Antioxidant effect of vegetable oils containing conjugated linolenic acid isomers against induced tissue lipid peroxidation and inflammation in rat model. *Chemico-Biological Interactions* 2011; 190(2-3): 109-20.
  26. Aruna G, Mamatha BS, Baskaran V. Lutein content of selected Indian vegetables and vegetable oils determined by HPLC. *Journal of Food Composition and Analysis* 2009; 22(7-8): 632-6.
  27. Davis BH. Edible fats and vegetable oils: do the trans isomers represent a health risk? *Applied Catalysis A: General* 1995; 125(2): N14-7.
  28. Unak P, Lambrecht FY, Biber FZ, et al. Iodine measurements by isotopedilution analysis in drinking water in Western Turkey. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2007; 273: 649-51.
  29. Zhu F, Fan W, Wang X, et al. Health risk assessment of eight heavy metals in nine varieties of edible vegetable oils consumed in China. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49(12): 3081-5.
  30. Okpokwasili GC, Molokwu CN. Yeast and mould contaminants of vegetable oils. *Bioresource Technology* 1996; 57(3): 245-9.

## คำถาม

1. น้ำมันพืชที่ดีต่อสุขภาพควรมีปริมาณของกรดไขมันอย่างไร
  1. PUFA สูง SFA ต่ำ
  2. PUFA ต่ำ SFA สูง
  3. PUFA สูง SFA สูง
  4. PUFA ต่ำ SFA ต่ำ
  5. PUFA สูง TFA สูง
2. น้ำมันพืชในข้อใดที่ไม่เหมาะกับผู้ที่มีภาวะไขมันเลือดสูง
  1. น้ำมันพืชที่มีสารต้านออกซิเดชันในปริมาณสูง
  2. น้ำมันพืชที่มี SFA ในปริมาณสูง
  3. น้ำมันพืชที่มี MUFA ในปริมาณสูง
  4. น้ำมันพืชที่มี PUFA ในปริมาณสูง
  5. น้ำมันพืชที่มี MUFA และ PUFA ในปริมาณสูง
3. ข้อใดผิดเกี่ยวกับโทโคฟีรอลในน้ำมันพืช
  1. เป็นสารต้านออกซิเดชัน
  2. ยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน
  3. น้ำมันถั่วเหลืองมีปริมาณแกมมา-โทโคฟีรอลต่ำ
  4. น้ำมันเมล็ดองุ่นมีปริมาณแอลฟา-โทโคฟีรอลสูง
  5. น้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษมีปริมาณแอลฟา-โทโคฟีรอลสูง
4. ข้อใดไม่ใช่สารสำคัญที่เคยมีรายงานว่า เป็นองค์ประกอบทางเคมีในน้ำมันพืช
  1. สควอลีน
  2. อัลคาลอยด์
  3. คลอโรฟิลล์
  4. เบต้า-แคโรทีน
  5. สารประกอบฟีนอล

5. ข้อได้ไม่ใช้ฤทธิ์ของ punicic acid ในน้ำมันเมล็ดบาวบง

1. ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด
2. ยับยั้ง lipid peroxidation
3. ยับยั้งการเจริญเติบโตของ human tumor cell
4. ยับยั้ง tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced neutrophil hyperactivation
5. ยับยั้ง reactive oxygen species (ROS) production

6. ข้อได้ผิดเกี่ยวกับน้ำมันมะกอกชนิดบริสุทธิ์พิเศษ

1. มีรสและกลิ่นมะกอกแรง
2. ประกอบด้วย PUFA ในปริมาณสูง
3. ประกอบด้วย MUFA ในปริมาณสูง
4. ประกอบด้วยสารประกอบฟีนอลที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน
5. สารสกัดที่ขอบน้ำของน้ำมันชนิดนี้มี PUFA ในปริมาณสูง

7. ข้อได้ผิดเกี่ยวกับสารต้านออกซิเดชันในน้ำมันพืช

1. โพลีฟีนอล พบในน้ำมันมะพร้าว
2. แกมมา-ออริซานอล พบในน้ำมันรำข้าว
3. sesamin และ sesamol พบในน้ำมันงา
4. แอลฟา-โทโคฟีรอล ยับยั้ง lipid peroxidation
5. ฟอสโฟไลปิดยับยั้ง angiotensin-converting enzyme

8. เหตุใดการบริโภคน้ำมันคาโนลาจึงลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

1. มี SFA ในปริมาณต่ำมาก
2. มีสเตอรอลในปริมาณสูงมาก
3. มีโพลีฟีนอลในปริมาณสูงมาก
4. มี EPA ในปริมาณต่ำมาก
5. มีกรดแอลฟา-ไลโนเลนิกในปริมาณต่ำมาก

9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้น้ำมันพืชในทางการแพทย์

1. น้ำมันพืชที่มีลูทีนช่วยรักษาโรคตาบอดกลางคืน
2. น้ำมันคาโนลาที่มีกรดไขมันอีรูสิคช่วยให้ทารกเจริญเติบโตได้ดี
3. น้ำมันพืชที่มีแอลฟา-โทโคฟีรอล ช่วยลดอาการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร
4. น้ำมันเมล็ดมะระจีนที่มีกรดโอเลอิกมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอก
5. blended oil ที่มี P/S ratio เหมาะสม ช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

10. น้ำมันพืชในข้อใดเหมาะแก่การนำมาบริโภค

1. น้ำมันพืชที่มีค่า BOD สูง
2. น้ำมันพืชที่มี TFA ในปริมาณสูง
3. น้ำมันพืชที่มี PUFA และ MUFA สูง
4. น้ำมันพืชที่มีธาตุเหล็กในปริมาณสูงมาก
5. ข้อ 2 และ 3



วารสาร ไทยโภษัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ศักยภาพของพืชสมุนไพรไทยกับภาวะสมองเสื่อม

### Potential of Thai Medicinal Plants against Dementia

เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชาญชัย สาดแสงจันทร์

กลุ่มวิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

รหัส 1-000-SPU-000-1212-03

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 11 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 11 ธันวาคม 2557

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงสาเหตุ พยาธิสภาพ และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองเสื่อม
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบว่าในการแพทย์แผนไทยและการแพทย์พื้นบ้านมีการนำพืชสมุนไพรใดมาใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม และพืชสมุนไพรเหล่านั้นมีรายงานการวิจัยทางด้านองค์ประกอบทางเคมีและทางด้านเภสัชวิทยาสอดคล้องกันมากน้อยเพียงใด
3. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงข้อมูลการรายงานการวิจัยของพืชสมุนไพรไทยที่มีศักยภาพในการนำมาวิจัยและพัฒนา เพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม ทั้งทางด้านองค์ประกอบทางเคมีและทางด้านเภสัชวิทยา และยังขาดการวิจัยในด้านใดบ้าง

#### บทคัดย่อ

ภาวะสมองเสื่อมเกิดจากสาเหตุหลักๆ ได้ 2 สาเหตุ คือ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ และ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง พยาธิสภาพของการเกิดภาวะสมองเสื่อมส่วนใหญ่เกิดจากการเกิดเส้นใย amyloid  $\beta$  ภายในสมอง ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ พันธุกรรม อายุ เพศ การศึกษา การดื่มแอลกอฮอล์ ดัชนีมวลกาย เป็นต้น ในการแพทย์แผนไทยและการแพทย์พื้นบ้านมีการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อมด้วยพืชสมุนไพรไทย เช่น กระจงลาย ขมิ้นชัน พรหมมี ว่านน้ำ ต้นโสนน้อย ปัจจุบันพืชสมุนไพรไทยเหล่านี้มีรายงานการวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาที่สอดคล้องกับการใช้ดั้งเดิม นอกจากนี้ยังมีพืชสมุนไพรไทย เช่น บัวบก สมอ

ไทย และ อัญชัน ที่มีรายงานการวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางด้วย เช่นกัน สมุนไพรเหล่านี้บางชนิดได้พัฒนาออกมาอยู่ในรูปแบบผลิตภัณฑ์แล้ว เช่น พรหมมี พืชสมุนไพรทั้งหมดนี้ล้วนแล้วแต่มีศักยภาพในการนำมาวิจัยและพัฒนาต่อไป เนื่องจากเป็นสมุนไพรที่หาและนำมาเพาะปลูกได้ง่าย อีกทั้งมีข้อมูลการรายงานการวิจัยเบื้องต้นที่สอดคล้องกัน

**คำสำคัญ** พืชสมุนไพรไทย ภาวะสมองเสื่อม ขมิ้นชัน บัวบก พรหมมี

Thai medicinal plant Dementia Turmeric Pennywort Dwarf bacopa

## บทนำ

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะสมองเสื่อมในประชากรผู้สูงอายุทั่วโลกมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว จากการรายงานของ Alzheimer's Disease International ในปี ค.ศ. 2008 ประมาณการณั้ได้ว่า ประชากรโลกที่อยู่ในภาวะสมองเสื่อมมีอยู่ประมาณ 30 ล้านคน ในแต่ละปีมีประชากรโลกที่เกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้นปีละ 4.6 ล้านคน ประมาณได้ว่ามีผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น 1 คน ในทุกๆ 7 วินาที ดังนั้นในปี ค.ศ. 2050 จะมีประชากรโลกที่เกิดภาวะสมองเสื่อมมากถึง 100 ล้านคน<sup>1,2</sup> ด้วยเหตุนี้เองประเทศต่างๆ ทั่วโลกต่างเร่งทำการศึกษา ค้นคว้า และวิจัย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยง สาเหตุของการเกิดโรค ตลอดจนหาแนวทางในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อมด้วยสารต่างๆ จากธรรมชาติกันเป็นจำนวนมาก สารจากธรรมชาติบางชนิดได้พัฒนาไปเป็นยาแผนปัจจุบันและมีการนำมาใช้ในการรักษาแล้ว ได้แก่ physostigmine, rivastigmine, และ galantamine เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสารธรรมชาติอีกมากมายหลายชนิดที่ยังอยู่ในขั้นวิจัยและทดลอง เพื่อพัฒนาเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาให้มากยิ่งขึ้น สารจากธรรมชาติเหล่านั้นบางชนิดเป็นสารประกอบหรือสารสกัดที่ได้จากพืชสมุนไพรไทย เช่น บัวบก กระทงลาย ว่านน้ำ อัญชัน ขมิ้นชัน โสนน้อย เป็นต้น

## ภาวะสมองเสื่อม

ภาวะสมองเสื่อม (Dementia) เป็นโรคที่มีความสลับซับซ้อนมากชนิดหนึ่งที่พบในมนุษย์ และพบว่ามีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วในประชากรผู้สูงอายุทั่วโลก โดยในประเทศสหรัฐอเมริกามีการรายงานว่ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นภาวะสมองเสื่อมที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับ 5 ในผู้หญิง และอันดับ 8 ในผู้ชาย ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ตามลำดับ<sup>3</sup>

ในปี ค.ศ. 2007 มีการรายงานว่ประเทศสหรัฐอเมริกามีผู้ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) มากถึง 5 ล้านคน และจะเพิ่มมากขึ้นเป็น 16 ล้านคน ในอีก 40 ปีข้างหน้า<sup>4</sup> ในประเทศทางแถบซีกโลกตะวันตก พบว่โรคอัลไซเมอร์จะเกิดกับผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ โดยอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคเพิ่มขึ้นตามอายุ จากบุคคลที่มีอายุ 60-64 ปี มีอัตราเสี่ยงประมาณ 1-



3% บุคคลที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีอัตราเสี่ยง 6-8% และเพิ่มขึ้นเป็น 30-40% ในบุคคลที่อายุมากกว่า 85 ปี<sup>5</sup>

ภาวะสมองเสื่อมเป็นโรคที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพของสมอง สติปัญญา จนส่งผลกระทบต่อความเป็นอยู่ในชีวิตประจำวัน และต่อสังคมรอบด้าน ในอดีตมีการศึกษาค้นคว้าถึงความเป็นไปของโรคอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งในปี ค.ศ.1980 จึงทราบรายละเอียดของภาวะสมองเสื่อมชัดเจนมากยิ่งขึ้น และสามารถแบ่งภาวะสมองเสื่อมออกเป็น 2 ชนิด ใหญ่ๆ ด้วยกัน คือ

1) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) คือ ภาวะสมองเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด โดยคิดเป็นร้อยละ 50 ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด ภาวะสมองเสื่อมชนิดนี้จะมีอาการหลงลืม โดยจะลืมเรื่องที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ๆ ในชีวิตประจำวัน เช่น ลืมว่าวันนี้รับประทานอาหารเช้าหรือยัง ลืมว่าเคยพบใครในวันนี้ ชอบพูดซ้ำ ถ้ามคำถ้ามซ้ำ สติปัญญาความเฉลียวฉลาดลดลง ทักษะต่าง ๆ เริ่มสูญเสียไป การดำเนินของโรคจะค่อยเป็นค่อยไป และทรุดลงในช่วงระยะเวลา 1-3 ปี โรคอัลไซเมอร์แบ่งออกตามอายุเริ่มแรกของการแสดงออกของอาการของโรคได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ Familial Alzheimer's disease (early-onset disease) คือ ภาวะสมองเสื่อมที่พบได้ไม่บ่อยนัก ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการภาวะสมองเสื่อมก่อนอายุ 60 ปี สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (genetic mutations) บนโครโมโซมคู่ที่ 1, 14 และ 21 อีกชนิดหนึ่งคือ Sporadic Alzheimer's disease (late-onset disease) เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบได้มากกว่าชนิดแรก ซึ่งพบได้มากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการภาวะสมองเสื่อมเมื่อมีอายุมากกว่า 60 ปี การเกิดของโรคมีความสัมพันธ์กับความไว (susceptibility) ของ Apolipoprotein E (Apo E) gene ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ซึ่งทำหน้าที่ผลิต Apolipoprotein E ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมและการขนส่งคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด<sup>6,7,8</sup>

2) ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (Vascular Dementia, VD) คือภาวะสมองเสื่อมที่พบได้มารองจากโรคอัลไซเมอร์ โดยคิดเป็นร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด ภาวะสมองเสื่อมชนิดนี้มีสาเหตุมาจากโรคที่เกี่ยวกับหลอดเลือดภายในสมอง (cerebrovascular disease)<sup>6,7,8</sup>

ภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากทั้ง 2 สาเหตุข้างต้น คือ โรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือดสมอง (mixed dementia) พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด ส่วนภาวะสมองเสื่อมที่เกิดสาเหตุอื่นๆ ซึ่งพบได้เพียงเล็กน้อย ได้แก่ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease), dementia with Lewy bodies, สมองได้รับบาดเจ็บ (physical brain injury), Huntington's disease,

Creutzfeldt-Jacob disease, frontotemporal dementia/Pick's disease, และ normal pressure hydrocephalus<sup>6,7,8</sup>

### พยาธิสภาพของการเกิดภาวะสมองเสื่อม (Pathogenesis of dementia)

จากที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบได้มากที่สุด สาเหตุการเกิดของโรคเกิดจากการก่อตัว (formation) และการสะสม (deposition) ของ amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ), การเกิด neurofibrillary tangles ที่เกิดจาก hyperphosphorylated Tau protein, การเกิดการอักเสบขึ้น (inflammation) ภายในสมอง<sup>9,10</sup> เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การเกิดเส้นใย  $A\beta$  (fibrillar  $A\beta$ ) คือ จุดเริ่มต้นที่สำคัญของการเกิดภาวะสมองเสื่อม โดยจะไปกระตุ้น microglia ให้ปลดปล่อย inflammatory mediators ต่างๆ ออกมา ทำให้เซลล์ประสาททำงานผิดปกติ (neuronal dysfunction) จนนำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามเมื่อเร็วๆ นี้มีหลักฐานทางด้านคลินิกและการศึกษาในสัตว์ทดลองยืนยันว่า การกระตุ้นการทำงานของ astrocyte และ microglia อาจเกิดขึ้นก่อนการเกิด  $A\beta$ <sup>12-17</sup> จึงยังไม่เป็นที่กระจ่างชัดว่าระหว่าง  $A\beta$  และ neurofibrillary tangles สิ่งใดคือต้นเหตุสำคัญของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการรักษาภาวะสมองเสื่อมในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่การส่งเสริมการเรียนรู้ (cognitive) และอาการผิดปกติที่แสดงออกทางด้านพฤติกรรม ซึ่งจะต้องตรวจหาสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมให้ทราบแน่ชัด แล้วทำการป้องกันและหยุดยั้งต้นเหตุเหล่านั้นก่อนที่จะเกิดอาการภาวะสมองเสื่อม

### ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม

ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะสมองเสื่อมมีอยู่หลายปัจจัยด้วยกัน ซึ่งพัฒนาการของเกิดการภาวะสมองเสื่อมส่วนใหญ่เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ไม่ใช่เกิดจากปัจจัยใดเพียงปัจจัยเดียวเท่านั้น ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหลักๆ ของการเกิดภาวะสมองเสื่อม มีดังต่อไปนี้

#### 1) พันธุกรรม (Genetic Effects)

มีรายงานการวิจัยอยู่เป็นจำนวนมากที่บ่งบอกว่า พันธุกรรม (gene) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อม เช่น APOE gene คือ พันธุกรรมที่มีบทบาทสำคัญมากต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (sporadic cases) โดยมีรายงานการวิจัยครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1993 พบว่า APOE genotype มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์<sup>18</sup> การศึกษาคู่แฝดแท้ในประชากรชาวสวีเดน พบว่าพันธุกรรมมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์มากถึงร้อยละ 60-80 ของคู่แฝดแท้ทั้งหมด<sup>19,20</sup>

จากรายงานการวิจัยในโครโมโซมคู่ที่ 21 เกี่ยวกับการเกิดการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมของ amyloid precursor protein (APP) gene พบว่าความผิดปกติบนพันธุกรรมและโครโมโซมคู่นี้มีผล

ทำให้เกิด APP ที่ผิดปกติกลายเป็น neurotoxin และทำให้เกิด neuritic plaques จากรายงานการวิจัยโครโมโซมคู่ที่ 14 และความผิดปกติของพันธุกรรมที่เรียกว่า *presenilin 1* พบว่าการกลายพันธุ์มากกว่า 35 แบบ ซึ่งตรวจพบได้บน *presenilin 1* การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นบนโครโมโซมคู่ที่ 14 และ 21 นี้ มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อมชนิด early-onset AD (คือ familial Alzheimer's disease ที่มีอาการแสดงก่อนอายุ 60 ปี) ส่วนการเกิดการกลายพันธุ์ของพันธุกรรมที่เรียกว่า *presenilin 2* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม ซึ่งพบมากในคนเยอรมันที่อาศัยอยู่ในหมู่บ้าน Russian Volga ในช่วงศตวรรษที่ 18-19 จึงเรียกว่า "Volga German gene"<sup>21</sup>

จากการค้นพบ Apolipoprotein E (*APOE*) gene และ alleles ของพันธุกรรมชนิดนี้ ทำให้ทราบว่าพันธุกรรมชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะสมองเสื่อมชนิด late-onset AD (คือ sporadic AD ที่แสดงอาการเมื่ออายุ 60 ปีขึ้นไป) โดย Apolipoprotein E ทำหน้าที่เกี่ยวกับกระบวนการเมตาบอลิซึมและการขนส่งคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด พันธุกรรม *APOE* ปรากฏอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 พร้อมกับ alleles อีก 3 ชนิด ได้แก่ *APOE2*, *APOE3* และ *APOE4* การคัดลอก *APOE4* allele เป็นการเพิ่มอัตราเสี่ยงในการเพิ่มพัฒนาการของภาวะสมองเสื่อมจากร้อยละ 20 ไปเป็น 90 ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ชนิด late-onset AD และ ทำให้ค่าเฉลี่ยอายุที่จะแสดงอาการของโรคอัลไซเมอร์ลดลงจาก 85 ปี ไปเป็น 68 ปี ซึ่งคาดว่า *APOE4* ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการจับของ  $A\beta$  ทำให้มีความคงตัวดี จึงถูกกักเก็บไว้ใน neuritic plaques นอกจากนี้ยังลดประสิทธิภาพในการจับกับ tau protein ทำให้เกิด neurofibrillary tangles และจากรายงานการศึกษาพันธุกรรมบนโครโมโซมคู่ที่ 12 พบว่ามีความสัมพันธ์กับพัฒนาการของภาวะสมองเสื่อมชนิด late-onset AD ด้วยเช่นกัน<sup>18,21</sup>

จากรายงานการวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์ด้วย meta-analysis พบว่า *APOE4* allele คือ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญยิ่งต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ของชายและหญิงทุกเชื้อชาติที่มีอายุอยู่ในช่วง 40-90 ปี<sup>22</sup>

จากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวกับโปรตีน alpha-1-antichymotrypsin (*ACT*) ซึ่งสามารถจับกับ  $A\beta$  ในสมอง พบว่าระดับ *ACT* จะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม รูปแบบของพันธุกรรม *ACT* มีอยู่ 2 รูปแบบ คือ *ACT-A* และ *ACT-T* โดยพันธุกรรม *ACT-T* มีผลต่อต้านฤทธิ์ของ *APOE4* ส่วนพันธุกรรม *ACT-A* มีผลเพิ่มพัฒนาการของภาวะสมองเสื่อม ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดการคัดลอก *ACT-A* และพันธุกรรม *APOE4* จะยิ่งทำให้พัฒนาการของการเกิดโรคสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้นถึง 34 เท่า<sup>23</sup>

นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยที่พบว่าพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการอักเสบ (inflammatory genes) เช่น *IL-1 $\alpha$ -889* allele T, *IL-1 $\beta$ +3953* และ *TNF- $\alpha$*  เป็นต้น เป็นอีกหนึ่ง

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมเช่นกัน แต่มีผลน้อยกว่าพันธุกรรม APOE4 นอกเสียจากว่าพบพันธุกรรม ทั้ง 2 ชนิดนี้ในผู้ป่วยคนเดียวกันจะยิ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมเป็นอย่างมาก<sup>24,25</sup>

## 2) อายุ (Age)

อายุที่มากขึ้นเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดภาวะสมองเสื่อม จากรายงานการวิจัยใน ประชากรของสหรัฐอเมริกาและชาวยุโรปหลายรายงานยืนยันว่า ภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ มีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>26-32</sup>

นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองเสื่อมกับอายุของ ผู้ป่วยแบบ meta-analysis แสดงให้เห็นว่าความชุกของการเกิดโรคอัลไซเมอร์และภาวะสมองเสื่อม จากหลอดเลือดสมองจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น โดยความสัมพันธ์นี้พบได้ในทุกเชื้อชาติ<sup>33</sup>

## 3) เพศ (Sex)

จากรายงานการศึกษาทางระบาดวิทยา พบว่าเพศเป็นปัจจัยเสี่ยงของพัฒนาการของภาวะ สมองเสื่อมเช่นกัน โดยพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเป็นโรคสมองเสื่อมมากกว่าเพศชายถึง 3.5 เท่า ซึ่ง อาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่ยังไม่ทราบแน่ชัด (unknown environmental factors) ฮอร์โมนที่มีผลต่อเซลล์ประสาท และ/หรือพันธุกรรมที่อยู่บน X โครโมโซม นอกจากนี้ยังพบว่าเพศ หญิงที่มี APOE4 allele มีโอกาสเกิดภาวะเสื่อมได้มากกว่าเพศชายที่มี APOE4 allele<sup>34</sup>

## 4) การออกกำลังกาย (Physical activity)

จากรายงานการวิจัยหลายฉบับยืนยันได้ว่า การออกกำลังกายในผู้สูงอายุจะช่วยเพิ่ม ความสามารถในการเรียนรู้ (cognitive function)<sup>35,36</sup> นอกจากนี้ยังช่วยลดความถดถอยในการ เรียนรู้ (cognitive decline) ลงได้<sup>37,38,39</sup> ดังนั้นการออกกำลังกายจึงช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะสมองเสื่อมลงได้

## 5) การศึกษา (Education)

จากรายงานการวิจัยโดยการติดตามผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่ใช่โรคอัลไซเมอร์ (non-AD dementia) พบว่าผู้ที่มีการศึกษาน้อยมีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ที่มีการศึกษาสูง (high school diploma)<sup>40</sup>

การวิเคราะห์การศึกษาของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมในเด็กพบว่า ผู้ป่วยที่มีการศึกษาน้อยกว่า มัธยมปลาย (high school) หรือ ระดับเกรด 12 (12<sup>th</sup> –grade level) ในวัยเด็ก เมื่ออายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ป่วยที่มีการศึกษาสูงกว่ามัธยมปลาย (high school) หรือ ระดับเกรด 12 (12<sup>th</sup> –grade level) ในวัยเด็ก<sup>41</sup>

นอกจากนั้นยังมีรายงานการศึกษาผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่มีช่วงเวลาของการศึกษาน้อยกว่า 10 ปี มีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ป่วยที่มีช่วงเวลาของการศึกษามากกว่า 10 ปี<sup>42</sup>

## 6) การดื่มแอลกอฮอล์ (Alcohol consumption)

เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะสมองเสื่อมกับการการดื่มแอลกอฮอล์ด้วย meta-analysis พบว่า การดื่มแอลกอฮอล์ช่วยป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์และภาวะสมองเสื่อมได้ แต่ไม่ได้ป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมจากหลอดเลือดสมอง (VaD) และความสามารถในการเรียนรู้ที่ลดลง<sup>43</sup> อย่างไรก็ตามการติดแอลกอฮอล์อย่างหนัก (heavy alcohol consumption) อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยที่มีการเรียนรู้บกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) หรือในผู้ป่วยเพศชายที่มีพันธุกรรม APOE4 allele<sup>44,45</sup> การดื่มไวน์ 3 ครั้งต่อวัน (three servings daily) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และปราศจากพันธุกรรม APOE4 allele จะช่วยลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ลงได้ แต่การดื่มสุรา (liquor) เบียร์ และเครื่องดื่มที่มีปริมาณแอลกอฮอล์มากๆ (total alcohol) ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ลงได้<sup>46</sup>

## 7) ดัชนีมวลกาย (Body mass index)

จากรายงานการวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับภาวะสมองเสื่อม ด้วย meta-analysis พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุอยู่ในช่วง 40-80 ปี และมีดัชนีมวลกายสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานจะมีอัตราการเกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย<sup>47</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัย พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปี และมีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 มีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ 20-25<sup>48</sup>

## 8) ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) มีโอกาสสูงมากที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อมจากหลอดเลือดสมอง (VaD) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์<sup>49</sup> ผู้ป่วยเบาหวาน type 2 ที่ดื้อต่อยาอินซูลิน มีโอกาสสูงมากที่จะเกิดโรคอัลไซเมอร์ อันเนื่องมาจากการเกิด A $\beta$  และการอักเสบภายในสมอง<sup>50,51</sup> ผู้ป่วยโรคเอดส์ (AIDS) และโรคตับอักเสบซี (hepatitis C) มีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้น<sup>52,53</sup> ผู้ป่วยที่มีประวัติการเจ็บป่วยทางสมอง (traumatic brain injury) จะเกิดการเหนี่ยวนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์ก่อนเวลาอันควร<sup>54</sup> ส่วนผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (depression) มีโอกาสป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์สูง<sup>55,56</sup> สรุปได้ว่า การติดเชื้โรคเกี่ยวกับหลอดเลือด การได้รับบาดเจ็บทางสมอง ผู้ป่วยทางจิตประสาท ล้วนแล้วแต่มีโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าคนปกติทั่วไป

## ศักยภาพของพืชสมุนไพรไทยกับภาวะสมองเสื่อม

จากพยาธิสภาพและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของการเกิดภาวะสมองเสื่อมที่กล่าวมาแล้วนั้น จะเห็นได้ว่าภาวะสมองเสื่อมเป็นโรคที่มีความสลับซับซ้อนและมีพยาธิสภาพมาจากหลายสาเหตุด้วยกัน การวิจัยและพัฒนาส่วนใหญ่จึงเน้นเพื่อหาสารต่างๆ มาใช้ในเพื่อการป้องกัน หยุดยั้ง และรักษาอาการของภาวะสมองเสื่อม ที่มีความสัมพันธ์และเกี่ยวข้องกับการเกิดของโรคซึ่งจะเกิดขึ้นภายในสมอง เช่น ลดการสะสมของ senile plaque และ  $A\beta^{57}$ , ลดการก่อตัวของ neurofibrillary tangle และ tau, ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (inflammatory cascade), ยับยั้งการเกิดสภาวะเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative stress), รักษาความสมดุลและให้สารสื่อประสาทเพื่อรักษาสมดุลของระบบ cholinergic (cholinergic deficit and neurotransmitter replacement therapy), การกระตุ้น nicotinic และ muscarinic receptors<sup>58</sup> เป็นต้น ซึ่งพืชสมุนไพรไทยที่มีรายงานการวิจัยและมีศักยภาพในการนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ เพื่อการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อมมีดังต่อไปนี้

### กระทงลาย

กระทงลาย หรือ กระทงลาย เป็นพืชชนิดหนึ่งที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Celastrus paniculatus* Willd. จัดอยู่ในวงศ์ Celastraceae มีลักษณะเป็นไม้พุ่มเลื้อยที่มีเนื้อไม้ ในการแพทย์แผนไทยใช้ส่วนต่างๆ ของพืชชนิดนี้ เพื่อการรักษาโรคต่างๆ เช่น ใบใช้แก้บิด กระตุ้นประสาท ถอนพิษฝิ่นและมอร์ฟีน ผลใช้แก้จุกเสียด บำรุงเลือด แก้พิษงู แก้ปวดกล้ามเนื้อ ขับเหงื่อ แก้ไข้จับ พอกแก้ลมพาด แก้เหน็บชา เมล็ดใช้แก้ลมพาด แก้ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ แก้ไข้ น้ำมันจากเมล็ดใช้แก้เหน็บชา ขับเหงื่อ เปลือกเถาใช้ขับระดู ทานมากทำให้แท้งบุตรได้ เถาใช้แก้ไอ แก้บิด แก้ปวดท้อง แก้วิงเวียน แก้ไข้ป่า บำรุงน้ำนม เมื่อนำมาต้มดื่มจะช่วยขับน้ำคาวปลาแทนการอยู่ไฟ รากใช้แก้ปวดท้อง แก้บิด แก้ไข้จับสัน<sup>59</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า เมื่อป้อนน้ำมันจากเมล็ดให้หนูแรท (rat) ทางปาก พบว่าปริมาณ noradrenaline, dopamine และ 5-hydroxytryptamine (5-HT) ในสมองหนูแรทลดลง ซึ่งส่งผลให้การเรียนรู้และความจำเพิ่มขึ้น และพบว่าน้ำมันจากเมล็ดไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท (neurotoxic)<sup>60</sup> น้ำมันจากเมล็ดยังช่วยให้หนูแรทที่สูญเสียการทำงานอันเนื่องมาจากการเหน็บชาของสาร scopolamine กลับคืนมาเป็นปกติ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านเอ็นไซม์ acetylcholinesterase<sup>61</sup> สารสกัดน้ำจากเมล็ดมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ความจำดีขึ้นและช่วยส่งเสริมการเรียนรู้ในสัตว์ทดลอง<sup>62</sup> สารสกัดจากเมล็ดยังช่วยเพิ่มปริมาณ phospholipid ในสมองของสัตว์ทดลอง โดยคาดว่าจะเป็นการไปเพิ่ม myelination<sup>63</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสารสกัดเมทานอลจากส่วนดอกมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ซึ่งอาจช่วยลดการเสื่อมของเซลล์ประสาท (neurodegenerative disorders) ในภาวะสมองเสื่อมลงได้<sup>64</sup> จาก

ข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าพืชชนิดนี้มีการรายงานการวิจัยที่น่าสนใจ แต่ยังคงขาดการศึกษาถึงสารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งควรจะมีการศึกษาต่อไปในอนาคต

### ขมิ้นชัน (Turmeric)

ขมิ้นชัน หรือ ขมิ้น มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma longa* L. เป็นพืชที่จัดอยู่ในวงศ์ Zingiberaceae มีลักษณะเป็นพืชล้มลุก มีลำต้นใต้ดินเป็นเหง้า ในการแพทย์แผนไทยมีการนำส่วนต่างๆ ของพืชชนิดนี้มาใช้ทางการแพทย์ เช่น เหง้าใช้แก้ไข้ คลั่งเพ้อ แก้ไข้เรื้อรัง ผอมเหลือง แก้โรคผิวหนัง แก้เสมหะและโลหิต แก้ท้องร่วง สมานแผล แก้ธาตุพิการ ขับผายลม แก้ผื่นคัน ขับกลิ่น และสิ่งสกปรกในร่างกาย คุมธาตุ รักษาแผลในกระเพาะอาหาร น้ำคั้นจากเหง้าสดใช้หยอดตาแก้ตาบวม ตาแดง ทาแก้แผลถลอก แก้โรคผิวหนังผื่นคัน ลดการอักเสบ ทำให้ผิวพรรณผุดผ่อง ผงขมิ้นนำมาเคี้ยวกับน้ำมันพืชใช้ใส่แผลสด หรือใช้ผงขมิ้นผสมน้ำทาผิว แก้เม็ดผดผื่นคัน ขมิ้นสดตำกับดินประสิวเล็กน้อย ผสมน้ำปูนใส พอกบาดแผล แก้เคล็ดขัดยอก หรือนำขมิ้นสดมาเผาไฟโคลกผสมน้ำปูนใสรับประทานแก้ท้องร่วง แก้บิด<sup>59</sup> มีรายงานการวิจัยหลายฉบับยืนยันว่าสาร curcumin มีประสิทธิภาพในการต่อต้านอนุมูลอิสระ<sup>65-7</sup> สาร curcumin มีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ประสาทในสมองของสัตว์ทดลองจากการทำลายของสารเอทานอล (ethanol-induced brain injury) สารชนิดนี้ยังช่วยลดปริมาณ lipid peroxide และเพิ่มปริมาณ glutathione ในสมองหนูแรท<sup>68</sup> สารบางชนิดจากขมิ้นชัน ได้แก่ curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin และ calebin-A แสดงฤทธิ์ปกป้องเซลล์ PC12 จาก  $A\beta$  ในหลอดทดลอง<sup>69-70</sup> สาร curcumin ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยออกฤทธิ์ควบคุมกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสาร eicosanoid และยับยั้งเอ็นไซม์ cyclooxygenase ทั้งชนิด COX-1 และ COX-2 และยังสามารถยับยั้งเอ็นไซม์ lipoxigenase (LOX) ได้ด้วย<sup>71-3</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยพบว่า การให้สารสกัดน้ำมันขมิ้นชันทางปากแก่หนูไมค์ (mice) มีฤทธิ์ลดอาการซึมเศร้า (antidepressant activity) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการยับยั้งเอ็นไซม์ monoamine oxidase A (MAO-A) ในสมอง<sup>74</sup> จากการรายงานการวิจัยในพืชชนิดนี้ สรุปได้ว่าสาร curcumin และ curcuminoids ที่ได้จากเหง้าขมิ้น มีฤทธิ์สัมพันธ์กับการต้านอนุมูลอิสระและการต้านการอักเสบ แต่ยังคงขาดการทดสอบทางด้านการเพิ่มประสิทธิภาพในการเรียนรู้และทางด้านคลินิก ซึ่งจะต้องทำการศึกษาและพัฒนาต่อไป

### บัวบก (Pennywort)

บัวบก มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Centella asiatica* L. เป็นพืชที่จัดอยู่ในวงศ์ Umbelliferae มีลักษณะเป็นพืชล้มลุกที่ขึ้นปกคลุมผิวดินที่มีความชุ่มชื้น ในการแพทย์แผนไทยนำส่วนต่างๆ ของพืชชนิดนี้มาใช้ในการรักษา ได้แก่ ทั้งต้นใช้บำรุงหัวใจ บำรุงกำลัง แก้ช้ำใน แก้อ่อนเพลีย ขับ

บัสสาวะ รักษาบาดแผล แก้อ่อนในกระหายน้ำ แก้ปวดหัวข้างเดียว แก้อโรเรื้อน แก้กามโรค แก่ตับ  
อักเสบ เมล็ดใช้แก้บิด แก้ไข้ แก้ปวดหัว<sup>59</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า น้ำมันหอมระเหยจากใบบัวบก  
ซึ่งประกอบด้วยสารกลุ่ม monoterpenes เช่น bornyl acetate,  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene,  $\gamma$ -terpinene  
มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ acetylcholinesterase แต่มีฤทธิ์น้อยกว่าสารกลุ่ม alkaloids ที่  
มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase เช่น physostigmine<sup>75-79</sup> จากรายงานการวิจัยการให้  
สารสกัดแอลกอฮอล์จากบัวบกแก่หนูแรท พบว่าสารสกัดชนิดนี้มีฤทธิ์กล่อมประสาท (tranquilizing)  
ซึ่งเกิดจากสารไตรเทอร์ปีน (triterpenes) ที่ชื่อว่า brahmoside<sup>80</sup> สารสกัดจากใบบัวบกยังมีฤทธิ์กด  
ประสาท (sedative) ต้านอาการซึมเศร้า (antidepressant) และมีฤทธิ์เป็น cholinomimetic ใน  
สัตว์ทดลอง<sup>81</sup> จากการค้นพบนี้จึงอาจนำบัวบกไปใช้รักษาอาการซึมเศร้าและอาการกังวลใน  
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้ โดยมีผลกระตุ้นระบบ cholinergic activity และเพิ่มประสิทธิภาพในการเรียนรู้  
(cognitive function) จากรายงานการวิจัยในหนูแรทพบว่า เมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำจากบัวบกทาง  
ปากแก่หนูแรท จะทำให้หนูแรทมีการเรียนรู้ที่ดีขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการที่สารสกัดมีฤทธิ์ต้านอนุมูล  
อิสระในระบบประสาทส่วนกลาง<sup>82</sup> สารสกัดด้วยน้ำจากใบบัวบกยังมีฤทธิ์ควบคุมระบบ dopamine,  
5-HT และ noradrenaline ในสมองหนูแรท และช่วยส่งเสริมการเรียนรู้และเพิ่มความจำใน  
สัตว์ทดลอง<sup>83</sup> สาร triterpene asiatic acid และอนุพันธ์ที่พบในบัวบกยังช่วยป้องกัน cortical  
neuron จากพิษของสารกลูตาเมตซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ประสาท (glutamate-induced excitotoxicity)  
ในหลอดทดลอง<sup>84</sup> จะเห็นได้ว่าบัวบกเป็นพืชที่น่าจะมีความศึกษาทางด้านคลินิก เพื่อหาสารสำคัญใน  
การออกฤทธิ์ที่แน่ชัดต่อไปในอนาคต

### พรมมิ (Dwarf bacopa)

พรมมิ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Bacopa monniera* Wettst. เป็นพืชที่จัดอยู่ในวงศ์  
Scrophulariaceae มีลักษณะเป็นพืชล้มลุกที่ช่อดอกขึ้นตามกิ่งที่ขึ้นแฉะ ในตำราพระโอสถพระนารายณ์  
ใช้ทั้งต้นดับพิษไข้หัว เช่น พิษฝีดาษ แก้อ่อนในกระหายน้ำ แก้ไข้ บำรุงประสาท บำรุงหัวใจ ขับ  
เสมหะ แก้หืด<sup>85</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า สารสกัดแอลกอฮอล์จากส่วนต้นที่อยู่เหนือดินมีฤทธิ์เพิ่ม  
ประสิทธิภาพของสมอง (nootropic activity)<sup>86</sup> ซึ่งอาจเกิดจากการที่สาร bacosides ไปเพิ่ม  
dephosphorylation ที่ผนังเซลล์สมอง เพิ่มปริมาณโปรตีน และเพิ่ม RNA turnover ภายในเซลล์สมอง  
<sup>87</sup> จากรายงานการวิจัยพบว่า เมื่อให้ยาน้ำเชื่อมพรมมิ (bacopa syrup) แก่เด็กนักเรียนชั้น  
ประถมศึกษาในขนาด 350 มก. 3 ครั้ง/วัน เป็นเวลานาน 3 เดือน พบว่าเด็กนักเรียนมีการเรียนรู้  
ความจำ ความเข้าใจ และเวลาที่ใช้ในการโต้ตอบดีขึ้น<sup>88</sup> จากรายงานการวิจัยพบว่า เมื่อให้สารสกัด  
จากต้นสดพรมมิแก่เด็กสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) ในปริมาณ 50  
มก. 2 ครั้ง/วัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าเด็กมีความจำทางด้านตรรกะ (logical memory) ดีขึ้น  
ซึ่งสัมพันธ์กับการเรียนรู้ที่ดีขึ้น<sup>89</sup> จากรายงานการวิจัยพบว่า เมื่อให้พรมมิแห้งในรูปของยาน้ำเชื่อม



แก่ผู้ใหญ่ที่มีอาการวิตกกังวล (anxiety neurosis) ในขนาด 12 ก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดหมดความกังวล มีสมาธิและความจำดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด<sup>90</sup> จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าพรมมีมีผลการวิจัยทางด้านคลินิกเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่ง ปัจจุบันมีการพัฒนาสมุนไพรชนิดนี้ออกมาอยู่ในรูปผลิตภัณฑ์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว แต่ยังขาดการวิจัยในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก

### ว่านน้ำ (Sweet Flag)

ว่านน้ำ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Acorus calamus* L. เป็นพืชที่จัดอยู่ในวงศ์ Araceae พืชชนิดนี้เป็นไม้ล้มลุกที่ชอบขึ้นตามที่ชื้นแฉะหรือตามชายน้ำ ในการแพทย์แผนไทยนำเอาส่วนต่างๆ ของว่านน้ำมาใช้ประโยชน์ทางการรักษา เช่น ใบใช้แก้ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ ปวดศีรษะ เหง้านำมาต้มหรือบดรับประทานแก้บิด แก้ปวดท้อง แก้ท้องขึ้น อืดเฟ้อ แน่นจุกเสียด ขับลมในกระเพาะและลำไส้ ขับเสมหะ แก้ไอ ระงับประสาท แก้ตื่นเต้น แก้อาการหลงลืม แก้อาการชัก แก้อาการสะลึมสะลือ แก้ปวดตามข้อ แก้แผลมีหนอง ขับพยาธิ แก้ปวดฟัน เลือดออกตามไรฟัน นำเอาเหง้ามาต้มแล้วเอาน้ำไปชะล้าง แก้อาการคันตามซอกขาและก้น นำเหง้ามาต้มดื่มหรือเคี้ยว แก้หวัด แก้หลอดลมอักเสบ อมแก้ไอ รับประทานแก้หอบหืด บำรุงหัวใจ หรือนำเหง้าไปเผาจนเป็นถ่านรับประทานแก้พิษสลด<sup>59</sup> มีการรายงานว่า สารสกัดเอทานอลและเอทานอลผสมน้ำจากส่วนเหง้ามีฤทธิ์กดประสาท (sedative) และปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective) ในสัตว์ทดลองตามลำดับ<sup>91-92</sup> สาร  $\alpha$ - และ  $\beta$ -asarone ที่สกัดแยกได้จากส่วนเหง้ามีฤทธิ์ทำให้ง่วงหลับ (hypnosis)<sup>93</sup> และมีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase โดยให้ค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 188 มคก./มล.<sup>94</sup> จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าว่านน้ำมีสรรพคุณทางด้านการแพทย์แผนไทยเป็นที่น่าสนใจ แต่ข้อมูลการวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาที่มีต่อผลต่อสมองมีอยู่เพียงเล็กน้อย จึงควรที่จะมีการศึกษากันต่อไป

### สมอไทย (Myrobalan)

สมอไทย มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Terminalia chebula* L. เป็นไม้ยืนต้นที่จัดอยู่ในวงศ์ Combretaceae ในการแพทย์แผนไทยนำเอาส่วนต่างๆ ของสมอไทยมาใช้ประโยชน์ทางการรักษา เช่น ดอกใช้ต้มน้ำดื่มแก้บิด ผลแก้ไข้แก้ไข ขับเสมหะ แก้โลหิตในอุทร แก่น้ำดี เป็นยาระบายชนิดรู้ถ่ายรู้ปิด แก้ลมป่วง แก้พิษร้อนภายใน แก้ลมจุกเสียด ถ่ายพิษไข้ คุมธาตุ แก้ไอ เจ็บคอ ขับน้ำเหลืองเสีย แก้เสมหะเป็นพิษ แก้อาเจียน บำรุงร่างกาย แก่นอนสะดุ้งผวา ดองกับน้ำมูตรโคตี้ม แก้ปวดเมื่อยตามร่างกายตามข้อ แก้อ่อนเพลีย บดเป็นผงโรยแผลเรื้อรัง เนื้อผลแก้บิด แก้ท้องผูก แก้ท้องขึ้นอืดเฟ้อ แก้โรคเกี่ยวกับน้ำดี แก้โรคท้องมาน แก้ตับมันโต แก้อาเจียน แก่สะอึก แก้หืดไอ แก้ท้องร่วงเรื้อรัง ผลอ่อนเป็นยาระบาย แก้โลหิตในท้อง แก่น้ำดี แก้เสมหะ เปลือกต้นนำมาต้มน้ำ

ตีพิมพ์บำรุงหัวใจ ขับน้ำเหลืองเสีย ขับปัสสาวะ<sup>59</sup> มีการรายงานทางการวิจัยพบว่า สาร 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose ที่สกัดแยกได้จากผลของสมอไทยมีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase และ butyrylcholinesterase โดยให้ค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 29.9 $\pm$ 0.3  $\mu$ M และ 27.6 $\pm$ 0.2  $\mu$ M ตามลำดับ และยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพมาก โดยให้ค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 4.6 $\pm$ 0.2  $\mu$ M<sup>95-6</sup> สารสกัดเมทานอลจากผลสามารถจับกับ NMDA และ GABA receptors<sup>97</sup> จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าสมอไทยเป็นพืชสมุนไพรที่น่าสนใจอีกชนิดหนึ่งที่มีศักยภาพสามารถที่จะพัฒนาต่อไป แต่ยังคงขาดการศึกษาในขั้นสัตว์ทดลอง และ ชั้นคลินิก ซึ่งจะช่วยยืนยันถึงประสิทธิภาพของสมอไทยในการนำไปใช้ป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม

### โสนน้อย (Fishbone cassia)

โสนน้อย มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Chamaecrista mimosoides* L. Greene เป็นไม้ล้มลุกที่จัดอยู่ในวงศ์ Caesalpinaceae ทางภาคอีสานของประเทศไทยใช้เป็นยาพื้นบ้าน โดยนำทั้งต้นมาช้กับน้ำผสมสารส้มดื่มถอนพิษยาเบื่อ ยาฆ่าแมลง หรือกินยาเกินขนาด<sup>98</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า สารสกัดโคคลอโรมีเทน:เมทานอล (1:1) จากรากโสนน้อยด้วย มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ acetylcholinesterase โดยให้ค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 0.03 $\pm$ 0.08 มก./มล.<sup>99</sup> จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่า สรรพคุณของโสนน้อยในยาพื้นบ้านสอดคล้องกับการงานวิจัยในชั้นหลอดทดลอง พืชสมุนไพรชนิดนี้จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะนำมาศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา แล้วทำการพัฒนาต่อไปในอนาคต

### อัญชัน (Butterfly pea)

อัญชัน มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Clitoria ternatea* L. เป็นไม้เลื้อยที่จัดอยู่ในวงศ์ Papilionaceae ในการแพทย์แผนไทยนำเอาส่วนต่างๆ ของอัญชันมาใช้ประโยชน์ทางการรักษา เช่น เมล็ดใช้เป็นยาระบาย รากใช้ขับปัสสาวะ เป็นยาระบาย ทำยาสีพื้นทำให้ฟันแข็งแรง แก้ปวดฟัน<sup>59</sup> มีรายงานการวิจัยว่า เมื่อให้สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นอัญชันแก่หนูทดลองทั้งหนูแรทและหนูไมค์ จากนั้นทำการศึกษาพฤติกรรมที่เกิดจากสารสื่อประสาทต่างๆ ภายในระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ dopamine, noradrenaline, serotonin และ acetylcholine พบว่าสารสกัดมีฤทธิ์โนโทรปิกล์ (nootropics) คลายอาการกังวล ต้านอาการซึมเศร้า ต้านอาการชัก และต้านความเครียด<sup>100</sup> เมื่อให้สารสกัดจากรากอัญชันแก่หนูแรททางปาก พบว่ามีฤทธิ์ส่งเสริมความจำ โดยมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณ acetylcholine และเอ็นไซม์ cholineacetyl transferase ในสมองหนูแรท แต่ไม่สัมพันธ์กับการยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase<sup>101</sup> เมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำจากรากอัญชันแก่หนูแรททางปาก พบว่ามีฤทธิ์เพิ่มปริมาณ acetylcholine ในสมองส่วน hippocampus ของหนูแรท<sup>102</sup> เมื่อให้สารสกัดแอลกอฮอล์จากส่วนลำต้น ดอก ใบ และฝักของอัญชันแก่หนูไมค์ พบว่ามีฤทธิ์ระงับ

ประสาท<sup>103</sup> จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่ามีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับอัญชันในชั้นหลอดทดลอง เป็นที่น่าสนใจมาก แต่ยังคงขาดการศึกษาทางด้านองค์ประกอบเคมีที่มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และการวิจัยในชั้นคลินิก ซึ่งน่าที่จะมีการศึกษากันต่อไป

### สรุป

ภาวะสมองเสื่อมเป็นอาการชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศ ทุกวัย ในทุกยุคทุกสมัย ซึ่งมีพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดภาวะสมองเสื่อม แต่โดยปรกติแล้วภาวะสมองเสื่อมจะพบในผู้สูงอายุมากกว่าวัยอื่นๆ ในการแพทย์แผนไทยและการแพทย์พื้นบ้านในแต่ละท้องถิ่นของประเทศไทยมีการนำพืชสมุนไพรหลายชนิดมาใช้ป้องกัน บำรุง และรักษาอาการทางสมอง เช่น ใบกระถาลใช้กระตุ้นประสาท เหง้าขมิ้นชันใช้รักษาอาการเพ้อคลั่ง ต้นพรมมิใช้บำรุงประสาท เหง้าว่านน้ำใช้ระงับประสาท แก่ตื่นเต้น แก้อาการหลงลืม แก้อาการชัก ต้นโสนน้อยใช้ถอนพิษยาเบื่อ ยาฆ่าแมลง หรือกินยาเกินขนาด เป็นต้น ภูมิปัญญาในการใช้สมุนไพรเหล่านี้มีการใช้สืบเนื่องกันมาเป็นเวลายาวนาน ปัจจุบันมีการนำพืชสมุนไพรเหล่านี้ไปทำการศึกษาทางด้านองค์ประกอบทางเคมี และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบประสาทส่วนกลาง เพื่อใช้ป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม ซึ่งพบว่าพืชสมุนไพรไทยเหล่านี้บางชนิดมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางในชั้นหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และทางด้านคลินิก โดยมีความสัมพันธ์กับการใช้ในอดีต นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับพืชสมุนไพรไทยอีกหลายชนิดที่มีผลในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม เช่น บัวบก สมอไทย และ อัญชัน เป็นต้น พืชสมุนไพรไทยทั้งหมดนี้เป็นพืชสมุนไพรไทยที่มีศักยภาพในการพัฒนาต่อไปในอนาคต เพื่อใช้เป็นผลิตภัณฑ์ยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เนื่องจากว่าเป็นพืชที่หาได้ง่ายในประเทศไทยสามารถนำมาเพาะปลูกให้ได้ปริมาณมากขึ้นได้อย่างรวดเร็ว และมีรายงานการวิจัยเผยแพร่ออกมาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งพืชสมุนไพรบางชนิดได้มีการพัฒนาไปเป็นผลิตภัณฑ์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว เช่น ขมิ้นชัน บัวบก และ พรมมิ

## เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. Alzheimer's disease international factsheet, December 2008.
2. Ferri CP, Prince M, Brodaty H, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366(9503): 2112-7.
3. Hoyert DL, Kung HC, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2003. *National Vital Statistics Reports* 2005; 53: 1-48.
4. Albert MS. Changing the trajectory of cognitive decline? *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 502-3.
5. Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* 2004; 44: 181-93.
6. Liu CK, Tai CT, Lin RT, et al. Epidemiology of dementia in Taiwan. *Journal of Applied Psychology* 2000; 7: 157-69.
7. Anonymous. Basics of Alzheimer's Disease: What It Is and What You Can Do. Chicago, IL: Alzheimer's Association 2005: 8-9.
8. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2005; 62: 192-5.
9. Heneka MT, Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 2007; 184: 69-91.
10. Wong PC, Cai H, Borchelt DR, et al. Genetically engineered mouse models of neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 633-9.
11. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002; 416: 535-9.
12. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. *In-vivo* measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358: 461-7.
13. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *Journal of Neuroinflammation* 2005; 2: 22.
14. Moechars D, Dewachter I, Lorent K, et al. Early phenotypic changes in transgenic mice that over express different mutants of amyloid precursor protein in brain. *Journal of Biology Chemistry* 1999; 274: 6483-92.

- 
15. Hu J, Akama KT, Krafft GA, et al. Amyloid-beta peptide activates cultured astrocytes: morphological alterations, cytokine induction and nitric oxide release. *Brain Research* 1998; 785: 195-206.
  16. Lindberg C, Selenica ML, Westlind-Danielsson A, et al. Beta-amyloid protein structure determines the nature of cytokine release from rat microglia. *Journal of Molecular Neuroscience* 2005; 27: 1-12.
  17. White JA, Manelli AM, Holmberg KH, et al. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta 1-42 on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiology of Disease* 2005; 18: 459-65.
  18. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
  19. Gatz M, Fratiglioni L, Johansson B, et al. Complete ascertainment of dementia in the Swedish Twin Registry: the HARMONY study. *Neurobiology of Aging* 2005; 26: 439-47.
  20. Pedersen NL, Gatz M, Berg S, et al. How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Annals of Neurology* 2004; 55: 180-5.
  21. Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* 2001; 412: 1-12.
  22. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. The Journal of American Medical Association* 1997; 278: 1349-56.
  23. Ma J, Yee A, Brewer HB Jr, Das S, Potter H. Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature* 1994; 372: 92-94.
  24. Mc Cusker SM, Curran MD, Dynan KB, et al. Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumor necrosis factor alpha and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 436-9.
  25. McGeer PL, McGeer EG. Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2001; 58: 1790-2.

26. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology* 2002; 59: 1737-46.
27. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52: 78-84.
28. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, et al. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology* 2000; 54: 1109-16.
29. Rocca WA, Cha RH, Waring SC, et al. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975–1984. *American Journal of Epidemiology* 1998; 148: 51-62.
30. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515-9.
31. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, et al. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000; 54: 2072-7.
32. Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinas-Regla J, et al. Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 170-7.
33. Liu L, Guo XE, Zhou YQ, et al. Prevalence of dementia in China. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 2003; 15: 226-30.
34. May AB, Adel B, Marwan S, et al, Sex differences in the association of the apolipoprotein E epsilon 4 allele with incidence of dementia, cognitive impairment, and decline. *Neurobiology of Aging* 2012; 33(4): 720-731.
35. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, et al. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Archives International Medicine* 2001; 161: 1703-8.
36. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, et al. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *Journal of the American Geriatric Society* 2003; 51: 459-65.
37. Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 2006; 21: 65-73.

- 
38. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology* 2001; 58: 498-504.
  39. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *The Journal of the American Medical Association* 2004; 292: 1447-53.
  40. Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995; 45: 1707-12.
  41. Chibnall JT, Eastwood R. Postsecondary education and dementia risk in older Jesuit priests. *International Psychogeriatric Association* 1998; 10: 359-68.
  42. Shadlen MF, Siscovick D, Fitzpatrick AL, et al. Education, cognitive test scores, and black-white differences in dementia risk. *Journal of the American Geriatric Society* 2006; 54: 898-905.
  43. Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37: 505-12.
  44. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *The Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 1405-13.
  45. Xu G, Liu X, Yin Q, et al. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 43-9.
  46. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, et al. Alcohol intake and risk of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004; 52: 540-6.
  47. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2008; 9: 204-18.
  48. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Mid-life and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives Neurology* 2009; 66: 336-42.
  49. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175-81.
  50. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research* 2007; 4: 147-52.

51. Sun MK, Alkon DL. Links between Alzheimer's disease and diabetes. *Drugs Today* 2006; 42: 481-9.
52. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nature Medicine* 1998; 4: 1182-4.
53. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-9.
54. Lye TC, Shores EA. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology Review* 2000; 10: 115-29.
55. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
56. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2001; 35: 776-81.
57. Zhe Shi, Xiuping Sun, Xinmin Liu and et al, Evaluation of an A $\beta$ (1-40)-induced cognitive deficit in rat using a reward-directed instrumental learning task. *Behavioural Brain Research*, 2012; 234(2): 323-3.
58. Lewis HK, Oscar LL, Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture, *Alzheimer's and Dementia*, 2011; 7(5): 540-50.
59. วุฒิ วุฒิธรรมเวช, หลักเภสัชกรรมไทย, กรุงเทพมหานคร: เอ็น. พี. สกรีนพริ้นติ้ง, 2542.
60. Nalini K, Karanth KS, Rao A, Aroot AR. Effects of *Celastrus paniculatus* on passive avoidance performance and biogenic amine turnover in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1995; 47: 101-8.
61. Gattu M, Boss KL, Terry AV, Buccafusco JJ. Reversal of scopolamine-induced deficits in navigational memory performance by the seed oil of *Celastrus paniculatus*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997; 57(4): 793-9.
62. Kumar MHV, Gupta YK. Antioxidant property of *Celastrus paniculatus* Willd.: a possible mechanism in enhancing cognition. *Phytomedicine* 2002a; 9(4): 302-11.
63. Bidwai PP, Wangoo D, Bhullar NK. Effect of *Celastrus paniculatus* seed extract on the brain of albino rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1987; 21: 307-14.



- 
64. Ahmad F, Khan RA, Rasheed S. Preliminary screening of methanolic extracts of *Celastrus paniculatus* and *Tecomella undulata* for analgesic and anti-inflammatory activities. *Journal of Ethnopharmacology* 1994; 42: 193-8.
  65. Das KC, Das CK. Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen (O-1(2)) quencher. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 295(1): 62-6.
  66. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2002; 34(1): 37-46.
  67. Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 23(6): 838-43.
  68. Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan KN, et al. Neuroprotective role of curcumin from *Curcuma longa* on ethanol-induced brain damage. *Phytotherapy Research* 1999; 13(7): 571-4.
  69. Kim DSHL, Kim JY. Total synthesis of calebin-A, preparation of its analogues, and their neuronal cell protectivity against b-amyloid insult. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2001; 11(18): 2541-3.
  70. Park SY, Kim DSHL. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: a drug discovery effort against Alzheimer's disease. *Jouranal of Natural Products* 2002; 65(9): 1227-31.
  71. Ramsewak RS, DeWitt DL, Nair MG. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I –III from *Curcuma longa*. *Phytomedicine* 2000; 7(4): 303-8.
  72. Skrzypczak-Jankun E, McCabe NP, Selman SH, et al. Curcumin inhibits lipoxxygenase by binding to its central cavity: theoretical and X-ray evidence. *International Journal of Molecular Medicine* 2000; 6(5): 521-6.
  73. Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice tumeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1995; 52(4): 223-7.
  74. Yu ZF, Kong LD, Chen Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 83(1-2): 161-5.

75. Asakawa Y, Matsuda R, Takemoto T. Monoterpenoids and sesquiterpenoids from *Hydrocotyle* and *Centella* species. *Phytochemistry* 1982; 21(10): 2590-2.
76. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, et al. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medicinal plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000; 7(5): 427-48.
77. Miyazawa M, Watanabe H, Kameoka H. Inhibition of acetylcholinesterase activity by monoterpenoids with a p-menthane skeleton. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1997; 45: 677-9.
78. Perry NSL, Houghton PJ, Theobald A, et al. In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000a; 52: 895-902.
79. Ryan MF, Byrne O. Plant-insect co-evolution and inhibition of acetylcholinesterase. *Journal of Chemical Ecology* 1988; 14(10): 1965-75.
80. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990.
81. Sakina MR, Dandiya PC. A psycho-neuropharmacological profile of *Centella asiatica* extract. *Fitoterapia* 1990; 61(4): 291-6.
82. Kumar MHV, Gupta YK. Effect of different extracts of *Centella asiatica* on cognition and markers of oxidative stress in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2002b; 79: 253-60.
83. Nalini K, Aroor AR, Karanth KS, et al. Effect of *Centella asiatica* fresh leaf aqueous extract on learning and memory and biogenic amine turnover in albino rats. *Fitoterapia* 1992; 63(3): 232-7.
84. Lee MK, Kim SR, Sung SH, et al. Asiatic acid derivatives protect cultured neurons from glutamate-induced excitotoxicity. *Research Communications in Molecular Pathology & Pharmacology* 2000; 108(1-2): 75-86.
85. ชัยนัต พิเชียรสุทร, แม้นมาส ชวลิต, วิเชียร จีรวงส์, คำอชิบาย ตำราพระโอสถพระนารายณ์, กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์อัมรินทร์, 2544: 479-80.
86. Russo A, Borrelli F, *Bacopa monniera*, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine* 2005; 12(4): 305-17.
87. Singh HK, Rastogi RP, Srimal RC, et al. Effect of bacosides A and B on avoidance responses in rats. *Phytotherapy research* 1988; 2: 70-5.

- 
88. Sharma R, Chaturvedi C, Tewari PV. Efficacy of *Bacopa monnieri* in revitalizing intellectual functions in children. Indian Journal of Medical Research 1987; 6: 1-10.
  89. Negi KS, Singh YD, Kushwaha KP, et al. Clinical evaluation of memory enhancing properties of Memory Plus in children with attention deficit hyperactivity disorder. Indian Journal of Psychiatry 2000; 42: 42-50.
  90. Singh RH, Singh L. Studies on the anti-anxiety effect of themedhya rasayana drug, Brahmi (*Bacopa monniera* Wettst.) part 1. Journal of Research in Ayurveda & Siddha 1980; 1: 133-48.
  91. Vohora SB, Shah SA, Dandiya PC. Central nervous system studies on an ethanol extract of *Acorus calamus* rhizomes. Journal of Ethanopharmacology 1990; 28: 53-62.
  92. Shukla PK, Khanna VK, Ali MM, et al. Protective effect of *Acorus calamus* against acrylamide induced neurotoxicity. Phytotherapy research 2002; 16: 256-60.
  93. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Sedative and hypothermic effects induced by  $\beta$ -asarone, a main component of *Acorus calamus*. Phytotherapy Research 1998; 12(Suppl 1): S114-6.
  94. Oh MH, Houghton, PJ, Whang WK, et al. Screening of Korean herbal medicines used to improve cognitive function for anti-cholinesterase activity. Phytomedicine 2004; 11: 544-8.
  95. Sancheti S, Um BH, Seo SY. 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- $\beta$ -d-glucose: A cholinesterase inhibitor from *Terminalia chebula*, South African Journal of Botany 2010; 76(2): 285-8.
  96. Naik GH, Priyadarsini KI, Naik DB, et al. Studies on the aqueous extract of *Terminalia chebula* as a potent antioxidant and a probable radioprotector, Phytomedicine 2004; 11(6), 530-8.
  97. Dev S, Ethnotherapeutics and modern drug development: the potential of Ayurveda. Current Science 1997; 73(11): 909-28.
  98. พร้อมจิต ทรัพย์. กกยาอีสาน สารานุกรมสมุนไพร เล่ม 4. กรุงเทพมหานคร: มูลนิธิมหาวิทยาลัยมหิดล, 2543; 62.
  99. Adewusi EA, Moodley N, Steenkamp V. Antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activity of selected southern African medicinal plants, South African Journal of Botany 2011; 77: 638-44.

- 100.Jain NN, Ohal CC, Shroff SK, et al. *Clitoria ternatea* and the CNS, Pharmacology Biochemistry and Behavior 2003; 75(30): 529-36.
- 101.Taranalli AD, Cheeramkuzhy TC. Influence of *Clitoria ternatea* extracts on memory and central cholinergic activity in rats, Pharmaceutical Biology 2000; 38(1): 51-6.
- 102.Rai KS, Murthy KD, Karanth KS, et al. *Clitoria ternatea* root extract enhances acetylcholine content in rat hippocampus, Fitoterapia 2002; 73(7-8): 685-9.
- 103.Kulkarni C, Pattanshetty JR, Amruthraj G. Effect of alcoholic extract of *Clitoria ternatea* Linn. on central nervous system in rodents, Indian Journal of Experimental Biology 1988; 26: 957-60.

---

## คำถาม

1. ภาวะสมองเสื่อมส่วนใหญ่เกิดจากสาเหตุใด
  - 1) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)
  - 2) ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดภายในสมอง (Vascular dementia)
  - 3) ทั้งจากโรคอัลไซเมอร์และภาวะสมองเสื่อมจากหลอดเลือดภายในสมอง (Mixed dementia)
  - 4) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)
  - 5) สมองที่ได้รับเคยได้รับการบาดเจ็บ (Physical brain injury)
2. โดยทั่วไปแล้ว จุดเริ่มต้นของภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากโรคอัลไซเมอร์ เกิดจากข้อใดต่อไปนี้
  - 1) Hyperphosphorylated Tau protein ภายในสมอง
  - 2) การทำงานที่ผิดปกติของเซลล์ประสาทภายในสมอง (neuronal dysfunction)
  - 3) การปลดปล่อย inflammatory mediators ของ microglia ภายในสมอง
  - 4) การก่อตัวและการสะสมของ amyloid  $\beta$  ภายในสมอง
  - 5) การกระตุ้นการทำงานของ astrocyte
3. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองเสื่อม
  - 1) พันธุกรรม
  - 2) อายุ
  - 3) เพศ
  - 4) การศึกษา
  - 5) การสูบบุหรี่
4. ข้อใดไม่ใช่การวิจัยและพัฒนาสารจากธรรมชาติเพื่อนำมาใช้ป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อม
  - 1) เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์เพิ่มการไหลเวียนเลือดภายในสมอง
  - 2) เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด amyloid  $\beta$  ภายในสมอง
  - 3) เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์กระบวนการอักเสบภายในสมอง
  - 4) เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดสภาวะเครียดภายในสมอง
  - 5) เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์รักษาความสมดุลของระบบ cholinergic ภายในสมอง

5. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการนำพืชสมุนไพรไทยมาใช้ในการรักษาอาการเกี่ยวกับระบบประสาทในการแพทย์แผนไทยและการแพทย์พื้นบ้าน

- 1) ใบกระทงลาย (*Celastrus paniculatus* Willd.) ใช้กระตุ้นประสาท
- 2) ผักอัญชัน (*Clitoria ternatea* L.) ใช้แก้อาการซึมเศร้า
- 3) ต้นพรมมิ (*Bacopa monniera* Wettst.) ใช้บำรุงประสาท
- 4) เหง้าขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) ใช้รักษาอาการเพ้อคลั่ง
- 5) เหง้าว่านน้ำ (*Acorus calamus* L.) ใช้ระงับประสาท แก่ตื่นเต้น แก้อาการหลงลืม แก้อาการชัก

6. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสาร Curcumin ที่พบในเหง้าขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) ที่มีผลต่อภาวะสมองเสื่อมคือข้อใด

- 1) เพิ่มการไหลเวียนเลือดภายในสมอง
- 2) ยับยั้งการก่อตัวของ amyloid  $\beta$
- 3) ต้านอนุมูลอิสระและต้านการอักเสบ
- 4) เพิ่ม myelination ให้กับเซลล์ประสาท
- 5) ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ acetylcholinesterase

7. ข้อใดไม่ใช่ผลของบัวบก (*Centella asiatica* L.) ที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลางในสัตว์ทดลอง

- 1) มีฤทธิ์กล่อมประสาท
- 2) มีฤทธิ์กดประสาท
- 3) มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า
- 4) มีฤทธิ์กระตุ้น nicotinic และ muscarinic receptors
- 5) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบ cholinergic

8. พืชสมุนไพรไทยใดต่อไปนี้ที่มีรายงานการวิจัยในมนุษย์เกี่ยวกับการทำงานของสมอง

- 1) ขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.)
- 2) พรมมิ (*Bacopa monniera* Wettst.)
- 3) บัวบก (*Centella asiatica* L.)
- 4) สมอไทย (*Terminalia chebula* L.)
- 5) โสนน้อย (*Chamaecrista mimosoides* L. Greene)

9. สารสำคัญที่พบในพรมมิ (*Bacopa monniera* Wettst.) คือข้อใด

- 1) Curcumin
- 2) Brahmoside
- 3) Bacosides
- 4) Volatile oils
- 5) physostigmine

10. ข้อใดไม่ใช่ผลของสารสกัดจากอัญชันต่อระบบประสาทส่วนกลางในสัตว์ทดลอง

- 1) คลายอาการกังวล
- 2) ต้านอาการซึมเศร้า
- 3) ต้านอาการชัก
- 4) ต้านความเครียด
- 5) ยับยั้งเอ็นไซม์ cholinesterase







วารสาร ไทยโถษณณณณ

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาดูเองเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา: อาการแทรกซ้อน หลังจากการรักษาด้วยยับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นระยะเวลาานาน Rebound Acid Hypersecretion: the Complication after Long- term Treatment with Proton Pump Inhibitors

เภสัชกร ชาวลิต มณฑล

Sino-Thai Traditional Medicine Research Center คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

Corresponding author: chaowalit@rsu.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-1212-04

จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 13 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 13 ธันวาคม 2557

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- 1.สามารถบอกวิธีประเมินภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
- 2.สามารถบอกกลไกการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
- 3.สามารถบอกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
- 4.สามารถบอกวิธีการแก้ไขหรือป้องกันภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้

### บทคัดย่อ

โรคแผลในทางเดินอาหาร เป็นปัญหาทางการสาธารณสุขที่พบได้ค่อนข้างบ่อย ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคนี้ เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และออกฤทธิ์ได้ค่อนข้างยาวนาน เมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มอื่น ๆ แต่การใช้ยานี้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาานานมากกว่า 8 สัปดาห์ แล้วหยุดยาแบบทันทีทันใด จะทำให้เกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติ โดยมีสมมติฐานการเกิดหลายประการ ได้แก่ ระดับแกสทรินในเลือดที่เพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นของ Parietal cell mass และ Enterochromaffin-like

(ECL) cell mass และการเกิด Upregulation ของโปรตอนปั๊ม ซึ่งสามารถประเมินการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา ได้ 3 วิธี ได้แก่ การวัดปริมาณการหลังกรด การวัดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารใน 24 ชั่วโมงหรือวัดความเป็นกรดในช่วงกลางคืน และการติดตามความเป็นกรด-ด่างของกระเพาะอาหาร ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา ชนิดของยาที่ได้รับ และเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยสามารถป้องกันภาวะนี้ได้โดยการค่อยๆปรับลดขนาดยาลงไม่หยุดยาแบบทันทีทันใด

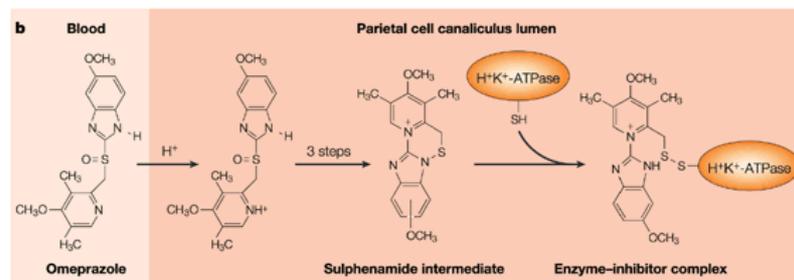
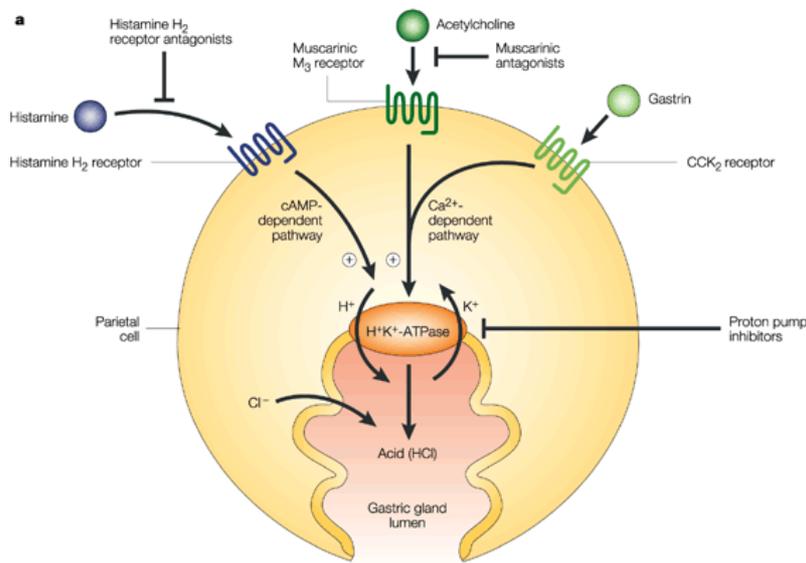
**คำสำคัญ:** ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติ ยายับยั้งโปรตอนปั๊ม ยายับยั้งการหลังกรด

## บทนำ

โรคแผลในทางเดินอาหาร (Peptic ulcer diseases, PU) เป็นโรคหรือกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารส่วนบน หรือที่รู้จักกันในชื่อโรคกระเพาะหรือโรคแผลในกระเพาะอาหาร เนื่องจากเป็นแผลที่พบในเยื่อบุทางเดินอาหารส่วนที่สัมผัสกับกรดจากกระเพาะอาหาร ซึ่งได้แก่ เยื่อบุหลอดอาหารส่วนล่าง กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น และเรียกแผลที่พบตามตำแหน่งว่า Esophageal ulcer, Gastric ulcer (GU) และ Duodenal ulcer (DU) นอกจากนี้ยังมีโรคที่พบรายงานแต่ไม่มากนัก เช่น Zollinger-Ellison syndrome บางครั้งการหลังกรดมากบางระยะมีแต่การอักเสบของเยื่อบุโดยไม่มีแผล จึงรวมการอักเสบในเยื่อบุทางเดินอาหารที่ส่วนต้นที่เกิดจากกรด เช่น Reflux esophagitis, Gastritis และ Duodenitis ไว้ในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลังกรด (Acid related diseases, ARD)<sup>1</sup> อาการของโรคแผลในทางเดินอาหาร มีตั้งแต่อาการเล็กน้อยจนถึงรุนแรง เริ่มตั้งแต่อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องบริเวณกลางยอดอกหรือใต้ลิ้นปี่ โดยเวลาที่ปวดมักจะสัมพันธ์กับมื้ออาหาร เช่น ปวดก่อนหรือหลังรับประทานอาหารและมักจะปวดท้องในช่วงเวลา กลางคืนด้วย แต่ถ้าเป็นแผลในทางเดินอาหารอย่างรุนแรงจะมีเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วย

ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (Proton pump inhibitors, PPIs) เป็นยาที่สามารถยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารได้เป็นอย่างดี โดยยับยั้งเอนไซม์ที่มีชื่อเรียกว่า  $H^+/K^+$ -ATPase หรือโปรตอนปั๊ม (Proton pump) แบบผันกลับไม่ได้ (Irreversible) เพราะจับกันด้วยพันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลังกรด<sup>2,3</sup> สามารถยับยั้งการหลังกรดได้นานกว่า  $H_2$  receptor antagonist ( $H_2RA$ ) โดย PPIs รักษาความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของกระเพาะอาหารให้มีค่ามากกว่า 4 ได้ยาวนานถึง 18-20 ชั่วโมง<sup>4</sup> ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารทั้งภาวะปกติและภาวะที่ถูกกระตุ้น เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรดจะเปลี่ยนเป็น Active metabolites คือ Sulfenamide จับโดยใช้พันธะโควาเลนต์กับกลุ่มซัลไฮดริลของเอนไซม์  $H^+/K^+$  ATPase ที่ Apical membrane และ Tubulovesicles รอบๆ Secretory canaliculi ของ Parietal cell (ดังแสดงในรูปที่ 1) ยาในกลุ่ม PPIs เป็นด่างอ่อน (pKa = 4) จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วใน

สิ่งแวดลอมที่เป็นกรด ฉะนั้นการใหยาในกลุ่ม PPIs จะใหยาในรูปแคปซูลซึ่งบรรจุ Enteric-coated granules จะปลดปล่อยยาเมื่อ pH ในทางเดินอาหารมากกว่า 6 ยาจะมีการปลดปล่อยและดูดซึมที่ลำไส้เล็ก และถูกส่งไปที่ Parietal cell โดยเปลี่ยนให้เป็น Active metabolite จับกับเอนไซม์ต่อไป ยาในกลุ่ม PPIs จะถูกดูดซึมได้เร็ว ความเข้มข้นสูงสุดภายใน 12-17 นาที เกิด Presystemic metabolism โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ให ค่าชีวสมมูลเท่ากับร้อยละ 30-50 ค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.31 ลิตรต่อกิโลกรัม จับกับพลาสมาโปรตีนร้อยละ 95 เกิด Metabolism ที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิต 1 ชั่วโมง ขับถ่ายทางปัสสาวะร้อยละ 80 และทางอุจจาระร้อยละ 20 ฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งกรดเกิดนาน จึงสามารถใหยารวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง<sup>1</sup>



Nature Reviews | Drug Discovery

รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PPIs<sup>5</sup>

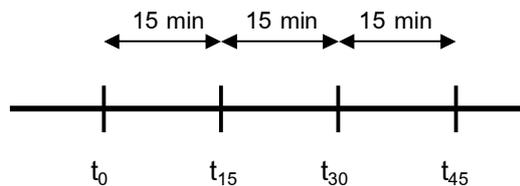
ภาวะการหลั่งกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา (Rebound acid hypersecretion, RAHS) คือ ภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ หลังจากหยุดยายับยั้งการ

หลังกรดในกระเพาะอาหาร<sup>6</sup> ภาวะนี้พบได้บ่อยเมื่อใช้ยากลุ่ม H<sub>2</sub>RA<sup>3,7</sup> ได้แก่ Cimetidine, Ranitidine, Nizatidine และ Famotidine พบการเกิด RAHS ในระยะ 1-3 วัน หลังจากหยุดยาที่ใช้มาอย่างต่อเนื่องมากกว่า 2 สัปดาห์<sup>6</sup> แต่ในกรณีของ PPIs ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ เพราะมีบางการศึกษาที่พบว่าไม่ได้ก่อให้เกิด RAHS แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยส่วนใหญ่ พบว่าการใช้ PPIs ในระยะยาวก่อให้เกิด RAHS จริง<sup>8</sup>

### การประเมินการเกิด RAHS<sup>9</sup>

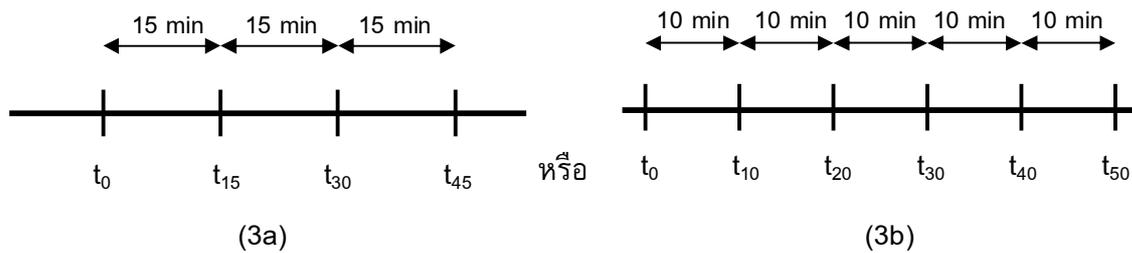
1. การวัดปริมาณการหลังกรด โดยการเก็บตัวอย่างสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร โดยใช้ Nasogastric tube ซึ่งความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออน (H<sup>+</sup>) จากตัวอย่างที่เก็บได้จากกระเพาะอาหารสามารถบ่งบอกถึงปริมาณของกรดในกระเพาะอาหารได้ การวัดปริมาณการหลังกรด จะวัดปริมาณการหลังกรดต่ำสุด (Basal acid output, BAO) ปริมาณการหลังกรดสูงสุด (Maximal acid output, MAO) ซึ่งวิธีการวัดคล้ายคลึงกับ Peak acid output (PAO) จนบางครั้งใช้ปะปนกัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีความแตกต่างในรายละเอียดดังจะกล่าวต่อไป

1.1 การวัด BAO ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ H<sup>+</sup> ที่ถูกหลั่งออกมา ก่อนที่จะได้รับการกระตุ้นใดๆ โดยวัด 4 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที ในที่นี้คือผลบวกของความเข้มข้นของ H<sup>+</sup> ที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 15, 30 และ 45 นาที (t<sub>0</sub>, t<sub>15</sub>, t<sub>30</sub> และ t<sub>45</sub> ตามลำดับ) โดยวัดในขณะที่ไม่ได้รับการกระตุ้นใดๆ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงแผนภาพระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเพื่อคำนวณหา BAO

**1.2 การวัด MAO** ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่ถูกหลั่งออกมาสูงสุดเมื่อได้รับการกระตุ้น โดยวัด 4 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที หรือวัด 6 ครั้ง ห่างกัน 10 นาที ในที่นี้คือผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 15, 30 และ 45 นาที ( $t_0$ ,  $t_{15}$ ,  $t_{30}$  และ  $t_{45}$  ตามลำดับ) หรือผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  สูงสุดที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 10, 20, 30, 40 และ 50 นาที ( $t_0$ ,  $t_{10}$ ,  $t_{20}$ ,  $t_{30}$ ,  $t_{40}$  และ  $t_{50}$  ตามลำดับ) โดยวัดในขณะที่ได้รับการกระตุ้น ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงแผนภาพระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเพื่อคำนวณหา MAO

**1.3 การวัด PAO** ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่ถูกหลั่งออกมาสูงสุด 2 ครั้ง เมื่อได้รับการกระตุ้น ในเวลา 2 ชั่วโมง คุณด้วย 2 (ในกรณีเก็บข้อมูลดังรูป 3a) หรือคุณด้วย 3 (ในกรณีเก็บข้อมูลดังรูป 3b) ค่าที่ได้จะมีหน่วยเป็นมิลลิโมลของ  $H^+$  ต่อชั่วโมง

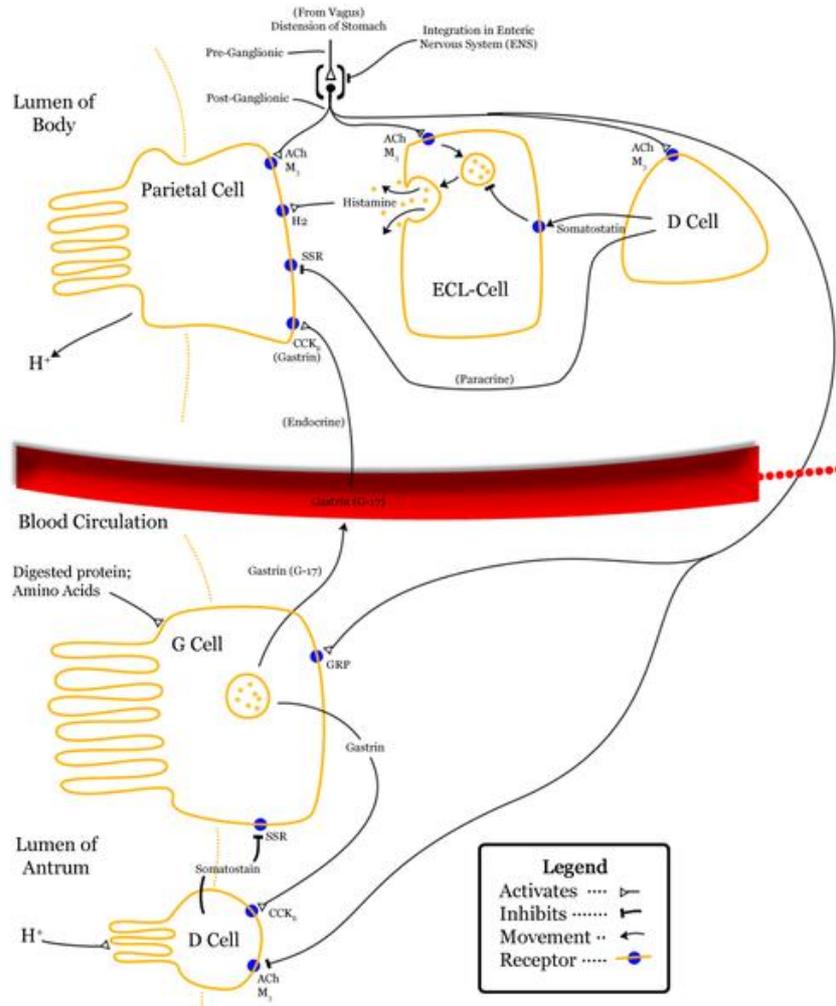
**2. การวัดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารใน 24 ชั่วโมง (24-h intragastric acidity) หรือวัดความเป็นกรดในช่วงกลางคืน (Integrated nocturnal acidity)** ทำโดยการดูดของเหลวจากกระเพาะอาหาร (Aspiration) เพื่อวัดปริมาณ (Content) ของกรดที่ถูกสร้างขึ้น ซึ่งอาจยืนยันผลด้วยการวัดปริมาณแกสทริน (Gastrin) ในพลาสมา

**3. การติดตามความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของกระเพาะอาหาร** ทำได้โดยการใช้สายสวนที่มีอิเล็กโทรดวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH electrode) ผ่านทางจมูกลงไปยังกระเพาะอาหาร สายสวนนี้จะต่อกับคอมพิวเตอร์เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงของ pH ของกระเพาะอาหาร

### กลไกการเกิด RAHS

ในสภาวะปกติ ร่างกายจะมีการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารให้อยู่ในภาวะที่เหมาะสม โดยกลไกการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารนั้น เริ่มจากแกสทรินกระตุ้น Cholecystokinin-2 receptor ที่อยู่บน Enterochromaffin-like (ECL) cells ส่งผลให้เกิดการหลั่งฮิสตามีน (Histamine) ไปกระตุ้น  $H_2$  receptor บนผิวของ Parietal cells ผลสุดท้ายคือเกิดการหลั่งกรดออกสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่าน  $H^+/K^+$ -ATPase<sup>10</sup> เมื่อมีปริมาณกรดในกระเพาะอาหารมากพอ จะเกิดกลไกการ

ยับยั้งการหลั่งกรด โดยกรดในกระเพาะอาหารจะกระตุ้น D cells ให้หลั่งโซมาโทสแตทิน (Somatostatin) ซึ่งจะไปยับยั้ง G cells ให้สร้างแกสทรินน้อยลง<sup>11</sup> ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงกระบวนการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร<sup>12</sup>

สำหรับกลไกการเกิด RAHS นั้น ได้มีการตั้งสมมติฐานไว้หลายประการ<sup>13</sup> ดังนี้

1. ระดับของแกสทรินในเลือดที่เพิ่มขึ้น (Hypergastrinemia)<sup>14</sup> การยับยั้ง H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง ส่งผลให้ร่างกายสร้างแกสทรินมากขึ้น ซึ่งปริมาณของแกสทรินที่มากขึ้นนี้ (โดยปกติค่าแกสทรินในซีรัมน้อยกว่า 90 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)<sup>15</sup> สามารถกระตุ้นการหลั่งกรดได้มากกว่าเดิม หากหยุดยั้งการหลั่งกรดแบบทันทีทันใด<sup>16</sup>

2. การเพิ่มขึ้นของ Parietal cell mass และ ECL cell mass การเกิด Hypergastrinemia เป็นเวลานาน ทำให้เกิด ECL hyperplasia<sup>15-18</sup> ส่งผลให้เกิดการหลั่งกรดออกมามากเกินไป

3. การเกิด Upregulation ของ  $H^+/K^+$ -ATPase กล่าวคือ เมื่อร่างกายได้รับยายับยั้งการหลั่งกรดเป็นระยะเวลานาน ร่างกายจะเกิดกลไกการปรับตัวโดยการเพิ่ม  $H^+/K^+$ -ATPase ขึ้น เมื่อหยุดยายับยั้งการหลั่งกรดแบบทันทีทันใด ร่างกายจะตอบสนองโดยการหลั่งกรดมากกว่าปกติ ตามปริมาณของ  $H^+/K^+$ -ATPase ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกการเกิด Upregulation คล้ายคลึงกับการใช้  $H_2$ RA เป็นระยะเวลานาน แล้วมีการเพิ่มขึ้นของ  $H_2$  receptor และ Adenylate cyclase<sup>19</sup>

### ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด RAHS

1. **ระยะเวลาที่ได้รับยา** การเกิด RAHS มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา จากการศึกษาของ Fossmark และคณะ<sup>16</sup> ในปี ค.ศ.2005 พบว่า RAHS จะเกิดขึ้นหลังจากการใช้ PPIs เป็นเวลานานมากกว่า 8 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 26 สัปดาห์ เนื่องจากพบว่าความหนาแน่นและการทำงานของ ECL cell จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากสัปดาห์ที่ 26 จากการศึกษาในเด็กพบว่า การได้รับ PPIs เป็นระยะเวลานานจะพบการเกิด Hypergastrinemia ได้ถึงร้อยละ 73 แต่ความสัมพันธ์ของระดับของแกสทรินกับชนิดของ PPIs ที่ได้รับ ความถี่หรือระยะเวลาการได้รับยา, และขนาดยา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบการเกิด Parietal cell hyperplasia เมื่อมีการใช้ Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole และ Rabeprazole ร้อยละ 16, 16, 13, 0 และ 0 ตามลำดับ<sup>15</sup> มีการทดลองทางคลินิกแบบ Double-blind randomized trial ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 120 คน ที่ไม่เคยมีประวัติ Heartburn หรือ Dyspepsia โดยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก นาน 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ได้รับ Esoprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ ตามด้วยยาหลอกอีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ในช่วง 8 สัปดาห์แรกค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการ (Mean symptom scores) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในช่วงสัปดาห์ที่ 9-12 หลังจากที่เปลี่ยนจากยา Esomeprazole เป็นยาหลอก พบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการ Heartburn, Regurgitation และ Dyspepsia ของกลุ่มที่ได้รับ Esomeprazole มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.034$ ,  $p=0.13$  และ  $p=0.001$  เมื่อวัดในสัปดาห์ที่ 10, 11 และ 12 ตามลำดับ) นอกจากนี้ในระหว่างสัปดาห์ที่ 9-12 กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอาการเพียงร้อยละ 15 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Esomeprazole เกิดอาการถึงร้อยละ 44<sup>20</sup> สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาที่รวบรวมงานวิจัยก่อนปี ค.ศ.2000 จำนวน 11 เรื่อง ซึ่งพบว่า การได้รับยา Omeprazole ต่อเนื่องในระยะสั้น (น้อยกว่า 8 สัปดาห์) ไม่ก่อให้เกิด RAHS แต่การได้รับยาต่อเนื่องในระยะยาว (มากกว่า 8 สัปดาห์) ให้ผลการทดลองที่บ่งชี้ไปในทางเดียวกันว่าก่อให้เกิด RAHS โดยเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกของการหยุดยา แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการหลั่งกรดจะเข้าสู่ระดับปกติเมื่อใด โดยภาวะการหลั่งกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยานี้ ไม่จำเป็นที่จะต้องกังวลหากผู้ป่วยได้รับยาในระยะสั้น<sup>6,21</sup> นอกจากนี้ยังมีบาง

การศึกษาที่บ่งชี้ว่า ชนิดของยา PPIs มีผลต่อการเกิด RAHS แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การหยุดยา PPIs หลังจากได้รับยาอย่างต่อเนื่อง 4 สัปดาห์ ทำให้เกิดอาการเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินในสัปดาห์แรกและสัปดาห์ที่ 2 หลังหยุดยา อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 44 และร้อยละ 9 ตามลำดับ) จากการศึกษาที่บ่งบอกได้ว่าการได้รับยา PPIs ในระยะเวลาที่น้อยกว่า 8 สัปดาห์ก็สามารถก่อให้เกิด RAHS ได้เช่นเดียวกัน<sup>22</sup> มีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนจำนวน 19 ราย ที่ได้รับ Omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ Ranitidine 300 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการของโรคกรดไหลย้อนดีขึ้นแล้ว จะลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง และให้ผู้ป่วยได้รับยานั้นต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า Omeprazole ลดการหลังกรดได้ดีกว่า Ranitidine ( $p < 0.001$ ) ระดับแกสทรินในเลือดในกลุ่มที่ได้รับ Omeprazole สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Ranitidine ( $p < 0.01$ ) แต่อย่างไรก็ตามมีเพียง Omeprazole เท่านั้นที่ไม่เปลี่ยนแปลงความเป็นกรดของกระเพาะอาหารและระดับแกสทรินในเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนลดขนาดยา<sup>23</sup>

**2. ชนิดของยา PPIs ที่ได้รับ** หากจะเปรียบเทียบชนิดของยาต่อการเพิ่มขึ้นของระดับแกสทริน พบว่า Lansoprazole ทำให้ระดับแกสทรินเพิ่มขึ้นได้มากที่สุด รองลงมาคือ Omeprazole และ Pantoprazole ตามลำดับ นอกจากนี้ Rabeprazole ทำให้ระดับแกสทรินเพิ่มขึ้นได้มากกว่า Omeprazole แต่ยังไม่มียังข้อมูลการเปรียบเทียบระหว่างยา Lansoprazole กับ Rabeprazole<sup>24</sup> สามารถเรียงลำดับการเพิ่มขึ้นของระดับแกสทรินจากยา ดังนี้ Lansoprazole, Rabeprazole > Omeprazole > Pantoprazole

**3. เชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** ผู้ที่ตรวจไม่พบ *H. pylori* (*H. pylori*-negative) ได้รับยา Omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวันนาน 8 สัปดาห์ แล้วหยุดยาแบบทันทีทันใด จะเกิด RAHS ได้ ซึ่งการหลังกรดที่มากผิดปกติจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ pH ภายในกระเพาะอาหารในระหว่างการรักษา แต่ในรายที่ตรวจพบ *H. pylori* (*H. pylori*-positive) จะไม่พบการเกิด RAHS ในบางราย เนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ *H. pylori* มีค่า pH ในกระเพาะอาหารที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ *H. pylori* โดยผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน จะมีอาการแสบลงหากมีการปรับเปลี่ยนยาจาก PPIs เป็น H<sub>2</sub>RA การค่อยๆลดขนาดยา PPIs ในระยะเวลา 1-3 เดือน จะช่วยลดการเกิด RAHS ได้<sup>21,25</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาที่สนับสนุนข้อมูลข้างต้น โดยพบว่า การให้ Omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จะลดการหลังกรดในกระเพาะอาหารในรายที่ตรวจพบ *H. pylori* ได้ดีกว่าในผู้ที่ตรวจไม่พบ *H. pylori*<sup>26</sup> แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *H. pylori* มีผลต่อค่า pH ของกระเพาะอาหาร ซึ่งจะส่งผลทางอ้อมต่อการเกิด RAHS ได้

### การป้องกันและรักษา RAHS

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา PPIs มาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด RAHS ได้ การค่อยๆลดขนาดยาลง จะช่วยลดการเกิดปัญหานี้ได้ ตัวอย่างการปรับลดขนาดยา



เช่น หากใช้ยา Rabeprazole, Pantoprazole หรือ Esomeprazole ให้ปรับลดขนาดยาในขนาดต่ำที่สุด โดยให้วันละ 1 ครั้ง จากนั้นเปลี่ยนเป็นยากลุ่ม PPIs ที่ออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ Lansoprazole หรือ Omeprazole หลังจากนั้น 2 สัปดาห์เปลี่ยนมาเป็นยากลุ่ม H<sub>2</sub>RA (ถ้าหากอาการกำเริบสามารถปรับเปลี่ยนไปใช้ Omeprazole ตามเดิมได้) และหลังจากนั้น 2-4 สัปดาห์พยายามหยุดยา H<sub>2</sub>RA<sup>27</sup> เป็นต้น นอกจากนี้มีคำแนะนำเพิ่มเติมว่า หากผู้ป่วยเคยได้รับยา PPIs วันละ 1 ครั้ง ต้องใช้เวลาในการค่อยๆปรับลดขนาดยามากกว่า 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่เคยได้รับยา PPIs วันละ 2 ครั้ง ต้องใช้เวลาในการค่อยๆปรับลดขนาดยามากกว่า 8 สัปดาห์<sup>28</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการขึ้นแล้วสามารถรักษาอาการ RAHS ตามแนวทางทั่วไปในการรักษาแผลในทางเดินอาหาร เมื่อพิจารณาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ มีรายละเอียดชนิดของยาที่ใช้รักษาแผลในทางเดินอาหาร ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของยารักษาแผลในทางเดินอาหารและภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2555<sup>29</sup>

ลำดับ	ชื่อสามัญ	รูปแบบยา	บัญชียา
1	Omeprazole	Enteric-coated capsule (as base)	ก
2	Ranitidine hydrochloride	Film-coated tablet	ก
3	Omeprazole sodium	Sterile powder for injection	ข
4	Ranitidine hydrochloride	Sterile solution	ข
5	Pantoprazole sodium	Sterile powder for injection	ค
6	Sucralfate	Tablet, suspension	ค
7	Bismuth subsalicylate	Tablet	ง
8	Lauromacrogol 400	Sterile solution	ง
9	Octreotide acetate (เฉพาะ 0.1 มก./มล.)	Sterile solution ยกเว้นชนิดออกฤทธิ์นาน	ง

## บทสรุป

RAHS เป็นภาวะการหลังกรดในกระเพาะอาหารมากผิดปกติหลังจากการหยุดยา กลุ่ม PPIs ภายหลังจากการใช้ยามาอย่างต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ สาเหตุการเกิด RAHS นั้นมีหลายสมมติฐานด้วยกัน และมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง เช่น ระยะเวลาที่ได้รับยา ชนิดของยา PPIs ที่ได้รับ และเชื้อ *H. pylori* เป็นต้น สามารถป้องกันการเกิด RAHS ในผู้ที่ได้รับยา PPIs มาเป็นระยะเวลานานได้ โดยค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาลง นอกจากนี้ การเลือกใช้ยา Pantoprazole และลดระยะเวลาการใช้ยา PPIs ลง สามารถป้องกันและลดความเสี่ยงในการเกิด RAHS ได้

---

## เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. โรคแผลในทางเดินอาหารและการรักษา (online). Available at [http://elearning.su.ac.th/elearninguploads/libs/document/%C2%D2%B7%D5%E8%E3%A%A%E9%E3%B9%E2%C3%A4%A2%CD%A7%C3%D0%BA%BA%B7%D2%A7%E0%B4%D4%B9%CD%D2%CB%D2%C3\\_7a11.pdf](http://elearning.su.ac.th/elearninguploads/libs/document/%C2%D2%B7%D5%E8%E3%A%A%E9%E3%B9%E2%C3%A4%A2%CD%A7%C3%D0%BA%BA%B7%D2%A7%E0%B4%D4%B9%CD%D2%CB%D2%C3_7a11.pdf) (30 September 2012).
2. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):355-70.
3. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 2005;9:45-50.
4. Hunt RH, Armstrong D, James C. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: Comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1949-56.
5. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:132-9.
6. US Food and Drug Administration. Rebound of gastric acid secretion (online). Available at [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a\\_11.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf) (30 September 2012).
7. Nwokolo CU, Smith JTL, Sawyerr AM, et al. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H<sub>2</sub> receptor blockade. *Gut* 1991;32:1455-60.
8. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: Recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Reports* 2009;11:433-41.
9. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):39-46.
10. McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009;137:20-2.
11. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol clin North Am* 2000;29(3):687-703.
12. Wikipedia. กรดกระเพาะ (online). Available at <http://th.wikipedia.org/wiki/กรดกระเพาะ> (30 September 2012).

13. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, et al. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:389-94.
14. Bechi P, Bacci S, Cianchi F, et al. Impairment of gastric secretion modulation in duodenal ulcer and in long-term PPI treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1952-9.
15. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93.
16. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149-54.
17. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39(5):649-53.
18. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):493-6.
19. Takeuchi K, Kajimura M, Kodaira M, et al. Up-regulation of H<sub>2</sub> receptor and adenylate cyclase in rabbit parietal cells during prolonged treatment with H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Digest Dis Sci* 1999;44(8):1703-9.
20. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
21. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):487-95.
22. Niklasson A. Proton pump inhibitors: Indications and acid rebound. Gothenburg: University of Gothenburg, 2008.
23. Lind T, Cederberg C, Idström JP, et al. 24-Hour intragastric acidity and plasma gastrin during long-term treatment with omeprazole or ranitidine in patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(6):620-6.
24. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16(19):2323-30.

25. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, et al. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterol* 1999;116:239-47.
26. Verdú EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-43.
27. Anonymous. Strategy for stopping PPIs (online). Available at <http://im4us.org/dl69> (5 December 2012).
28. Belafsky PC. Laryngopharyngeal reflux: the ENT perspective. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2009;5:485–7.
29. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2555 (online). Available at [http://www.nlem.in.th/sites/default/files/essential\\_book.pdf](http://www.nlem.in.th/sites/default/files/essential_book.pdf) (5 December 2012).

## คำถาม

- ข้อใดต่อไปนี้ไม่จัดเป็นโรคในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (Acid related diseases)
  - 1) Gastric ulcer
  - 2) Duodenal ulcer
  - 3) Zollinger-Ellison syndrome
  - 4) Gastritis
  - 5) ทุกข้อจัดเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยากลุ่ม PPIs
  - 1) ยับยั้ง  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase
  - 2) ยับยั้งโปรตอนปั๊มแบบผันกลับได้
  - 3) ยาจับกับโปรตอนปั๊มด้วยพันธะไฮโดรเจน
  - 4) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลั่งกรด
  - 5) เป็นยา Enteric-coated ปลดปล่อยยาที่กระเพาะอาหารโดยตรง
- ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับ RAHS
  - 1) พบได้เฉพาะยากลุ่ม PPIs เท่านั้น
  - 2) พบได้เมื่อใช้ยา Ranitidine เป็นเวลานาน
  - 3) พบได้หลังจากหยุดยา  $\text{H}_2\text{RA}$  ที่ใช้มาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 8 สัปดาห์
  - 4) พบได้หลังจากหยุดยา PPIs ที่ใช้มาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2 สัปดาห์
  - 5) การใช้ PPIs ในระยะยาว ไม่ก่อให้เกิดภาวะนี้
- ข้อใดไม่ใช่การประเมินการเกิด RAHS
  - 1) Basal acid output
  - 2) Maximal acid output
  - 3) Peak acid output
  - 4) Area under the curve
  - 5) 24-h intragastric acidity

5. เซลล์ใดไม่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในสภาวะปกติ

- 1) Parietal cells
- 2) ECL cells
- 3) M cells
- 4) G cells
- 5) D cells

6. ข้อใดไม่ใช่กลไกการเกิด RAHS

- 1) Hypergastrinemia
- 2) Hyperbilirubinemia
- 3) ECL hyperplasia
- 4) Upregulation ของ  $H^+/K^+$  ATPase
- 5) Parietal cell mass เพิ่มขึ้น

7. การได้รับยา PPIs ติดต่อกันนานอย่างน้อยกี่สัปดาห์ ที่อาจทำให้เกิด RAHS ได้หลังจากหยุดยา

- 1) 2 สัปดาห์
- 2) 4 สัปดาห์
- 3) 8 สัปดาห์
- 4) 12 สัปดาห์
- 5) 26 สัปดาห์

8. ยากลุ่ม PPIs ตัวใด ที่เสี่ยงต่อการเกิด RAHS หลังจากหยุดยาน้อยที่สุด

- 1) Lansoprazole
- 2) Omeprazole
- 3) Esomeprazole
- 4) Pantoprazole
- 5) Rabeprazole

9. เชื้อใดเกี่ยวข้องกับการเกิด RAHS

- 1) *Helicobacter pylori*
- 2) *Escherichia coli*
- 3) *Pseudomonas aeruginosa*
- 4) *Clostridium botulinum*
- 5) *Vibrio cholera*

10. ข้อใดกล่าวถูกต้องที่สุด ในการป้องกันการเกิด RAHS

- 1) หลีกเลียงการใช้ยา PPIs ร่วมกับ H<sub>2</sub>RA
- 2) ค่อยๆปรับลดขนาดยาลง หลังจากการใช้เป็นระยะเวลาานาน
- 3) การหยุดยาแบบทันทีทันใด ลดการเกิด RAHS ได้
- 4) ยา Antacid เป็นยาที่ดีที่สุดในการป้องกัน RAHS
- 5) การใช้ PPIs ร่วมกับ Antacid ลดการเกิด RAHS ได้





วารสาร ไทยโภษัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม

### Ion exchange fibers and their pharmaceutical application

เภสัชกร ทศพล นิจอพันธ์

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. ปราณีต โอปะณะโสภิต

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1301-01

จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 2 มกราคม 2556

วันที่หมดอายุ: 2 มกราคม 2558

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- 1.อธิบายความหมายของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 2.อธิบายแนวทางการผลิตและชนิดของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 3.อธิบายหลักการการนำส่งยาโดยใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง
- 4.อธิบายการประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางเภสัชกรรม

#### บทคัดย่อ

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุเป็นระบบนำส่งยารูปแบบหนึ่งที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา โดยการแลกเปลี่ยนประจุเช่นเดียวกับเรซินแลกเปลี่ยนประจุ เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดนาโนเมตร มีข้อดีหลายประการเหนือกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุซึ่งมีขนาดอนุภาคระดับไมโครเมตร ดังนั้นจึงได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยา วิธีการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมี 2 วิธี ได้แก่ 1) การผลิตจากพอลิเมอร์ที่แตกตัวเป็นประจุ (ionic polymers) 2) การผลิตจากพอลิเมอร์ที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (non-ionic polymers) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีทั้งชนิดประจุบวกและประจุลบขึ้นกับชนิดของหมู่ฟังก์ชันที่อยู่บนเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ การประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุจึงต้องเลือกให้เหมาะสมกับประจุของตัวยา

ที่ต้องการนำส่ง การประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางเภสัชกรรมมีวัตถุประสงค์หลายประการ ได้แก่ การกลบรสขมของยา การเพิ่มเสถียรภาพตัวของยา การนำส่งยาและควบคุมการปลดปล่อยยาในเวลาและบริเวณที่ต้องการ เป็นต้น

คำสำคัญ: เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ การนำส่งยา การประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม

## บทนำ

ความสนใจเกี่ยวกับการนำส่งยา เพปไทด์ โปรตีน ในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย ได้แก่ การปลดปล่อยยาแบบคงที่ ออกฤทธิ์เนิ่น ออกฤทธิ์เฉพาะที่ มีเพิ่มมากขึ้น ระบบการแลกเปลี่ยนประจุเป็นระบบที่มีการนำมาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 จนถึงปัจจุบัน รูปแบบที่รู้จักกันดีคือ เรซินแลกเปลี่ยนประจุ (ion-exchange resins) โดยมีการนำมาประยุกต์ทางเภสัชกรรมกับยาและสารปรุงแต่งยาเพื่อเพิ่มความคงตัวของยา กลบรสขมของยา เพิ่มการละลายของยา ใช้ในการนำส่งยาในรูปแบบออกฤทธิ์นานและควบคุมการปลดปล่อยยาโดยมีการจดสิทธิบัตรเรซินแลกเปลี่ยนประจุและผลิตขายในเชิงพาณิชย์เช่น cholestyramine<sup>1</sup> และ Kayexalate<sup>®2</sup> เป็นต้น ทั้งนี้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ (ion exchange fibers) ได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางระดับนาโนเมตร กระบวนการแลกเปลี่ยนประจุเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว การบรรจุยาและการปลดปล่อยยาจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีประสิทธิภาพมากกว่าสารโมเลกุลใหญ่ เช่น ยาเพปไทด์ โปรตีน สามารถเข้าถึงหมู่แลกเปลี่ยนประจุได้ง่ายกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุ<sup>3</sup> มีการนำเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมาใช้ในงานด้านการแยกสาร เช่น ion chromatography<sup>4</sup> ใช้ในการกำจัดไอออนเช่น arsenic ion, fluoride ion, phosphate ion และไอออนที่อยู่ในน้ำกระด้าง<sup>5</sup> ใช้ในการกำจัดกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ในอากาศ<sup>6</sup> และใช้ในการดูดซับและตรึงโปรตีนหรือเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ<sup>7</sup> เป็นต้น

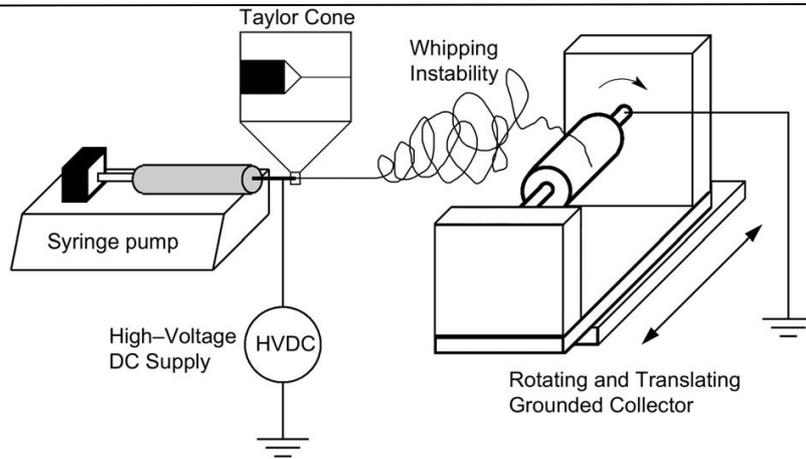
## เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ (Ion exchange fibers)

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ (ion exchange fiber) มาจากการรวมกันระหว่าง “ion exchange” กับ “fiber” โดย ion exchange เป็นปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนระหว่างไอออนจากสารที่เป็นตัวแลกเปลี่ยนไอออนกับไอออนในสารละลาย ส่วน fiber ในทางพฤกษศาสตร์ จะหมายถึง ผนังเซลล์พืชที่ให้ความแข็งแรงและเสริมสร้างความแข็งแรงในเนื้อเยื่อพืช ทางด้านกายวิภาคศาสตร์ ไฟเบอร์ คือเส้นใยที่เป็นส่วนประกอบของ extracellular matrix ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหรือเซลล์ที่มีรูปร่างยาวเช่น เซลล์กล้ามเนื้อ หรือเซลล์ประสาท ในด้านอุตสาหกรรมสิ่งทอไฟเบอร์ คือเส้นใยจากธรรมชาติหรือเส้นใยสังเคราะห์เช่น ฝ้ายและไนลอน ในด้านชีววิทยาไฟเบอร์ คือส่วนของพืชที่มนุษย์ย่อยไม่ได้ เช่น สารกลุ่มเซลลูโลส โดยสรุปแล้ว ไฟเบอร์ หมายถึง ของแข็งที่มีรูปร่างเรียวยาวและมีความยาวเป็นวัตถุประสงค์

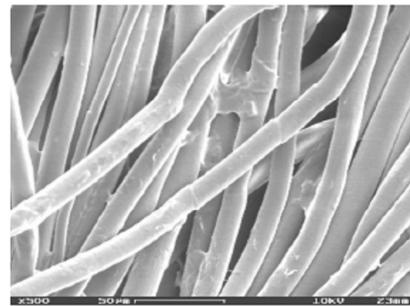
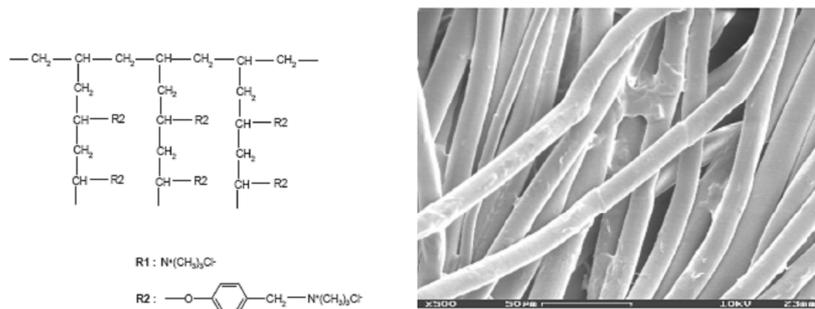
หนึ่งซึ่งเป็นเส้นต่อเนื่องหรือเป็นแผ่นที่ถูกยึดออกแบบไม่ต่อเนื่อง ดังนั้น ion exchange fiber จึงหมายถึงเส้นใยต่อเนื่องหรือไม่ต่อเนื่องที่แลกเปลี่ยนไอออนได้

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุเป็นรูปแบบใหม่ที่นำมาใช้ในระบบการแลกเปลี่ยนประจุ โดยเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุคือ วัสดุชนิดหนึ่งที่เป็นเส้นต่อเนื่องที่มีความสามารถในการแลกเปลี่ยนประจุได้ โดยเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุแบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่ เส้นใยที่ผลิตจากพืช สัตว์ กระบวนการทางธรณีวิทยา เช่น การกร่อน เป็นต้น และเส้นใยที่ผลิตจากวัสดุสังเคราะห์ เช่น พอลิเมอร์ (พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และพอลิไวนิลคลอไรด์ เป็นต้น) ซึ่งเป็นที่นิยมมากกว่าเส้นใยที่ผลิตจากพืช สัตว์ กระบวนการทางธรณีวิทยา เส้นใยที่เตรียมได้นี้มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางระดับนาโนเมตรซึ่งมีความน่าสนใจในการนำมาใช้แลกเปลี่ยนประจุเนื่องจากเส้นใยระดับนาโนเมตรมีสัดส่วนระหว่างพื้นที่ผิวต่อปริมาตรที่สูง มีค่าแรงต้านทานแรงดึงตามยาวสูง มีรูขนาดเล็กและมีความพรุนสูง ด้วยลักษณะและคุณสมบัติดังกล่าวนี้ ทำให้โอกาสที่จะได้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่มีความสามารถในการแลกเปลี่ยนประจุสูงจากการเติมหมู่แลกเปลี่ยนประจุบนเส้นใยระดับนาโนเมตรเป็นไปได้มาก เทคนิคที่ใช้ในการผลิตเส้นใยระดับนาโนเมตรมีด้วยกันหลายเทคนิค<sup>9</sup> ได้แก่ ดรอวิ้ง (drawing), การสังเคราะห์แผ่นแม่แบบ (template synthesis), การแยกเฟส (phase separation), การเกิดเส้นใยได้ด้วยตนเอง (self-assembly) และ เทคนิคอิเล็กโตรสปินนิง (electrospinning) ซึ่งแต่ละเทคนิคมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน เทคนิคที่นิยมใช้มากที่สุดคือเทคนิคอิเล็กโตรสปินนิง เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ง่ายและสามารถควบคุมขนาดและรูปร่างของเส้นใยที่ได้ได้ดี ในกระบวนการอิเล็กโตรสปินนิงนั้น ประกอบด้วย 3 ส่วนสำคัญได้แก่ หลอดบรรจุสารละลายพอลิเมอร์ที่ติดเข็มโลหะ (syringe with metal needle) แหล่งกำเนิดศักย์ไฟฟ้ากำลังสูง (High-Voltage DC supply) และวัสดุรองรับเส้นใย (collector) ดังแสดงรูปที่ 1 กระบวนการอิเล็กโตรสปินนิง เกิดขึ้นจากการให้ศักย์ไฟฟ้าแรงสูงแก่สารละลายพอลิเมอร์หรือพอลิเมอร์ที่หลอมเหลวที่บรรจุในหลอดผ่านเข็มโลหะ จนแรงผลักรังสีไฟฟ้าในสารละลายพอลิเมอร์มากกว่าค่าความหนืดและแรงตึงผิวของสารละลายนั้น สารละลายจะพุ่งออกจากปลายของเข็มโลหะไปยังวัสดุรองรับเส้นใย ซึ่งจะเกิดการระเหยของตัวทำละลายจนได้เส้นใยของแข็งไปสะสมบนวัสดุรองรับเส้นใยในลักษณะที่ไม่ได้ทอ (non-woven)<sup>9</sup>

คุณสมบัติของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางอุดมคติ นั่นคือ โครงสร้างหลักและหมู่แลกเปลี่ยนประจุต้องมีความคงตัวทางเคมี รวมถึงมีความสามารถในการแลกเปลี่ยนประจุสูงและมีสมบัติเชิงกลที่ดี<sup>10</sup> โครงสร้างของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีส่วนประกอบ 2 ส่วนได้แก่ โครงสร้างหลักที่เป็นสายโซ่พอลิเมอร์และหมู่ฟังก์ชันที่แลกเปลี่ยนประจุบวกหรือประจุลบที่จับตรึงกับโครงสร้างหลักด้วยพันธะทางเคมี (รูปที่ 2) โดยทั่วไปจะเป็นพันธะโคเวเลนต์



รูปที่ 1 กระบวนการอิเล็กโตรสปินนิ่ง<sup>9</sup>



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ (ซ้าย) และเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุเมื่อส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ขวา)<sup>3</sup>

### ข้อดีของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ<sup>3</sup>

1. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีการแลกเปลี่ยนประจุดีกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุเนื่องจากหมู่แลกเปลี่ยนประจุอยู่บนพื้นผิวของเส้นใย
2. พื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนประจุของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมากกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุ
3. กระบวนการแลกเปลี่ยนประจุเกิดขึ้นรวดเร็วเนื่องจากประจุไม่ต้องใช้เวลาในการเคลื่อนที่เข้าไปแลกเปลี่ยนประจุกับหมู่แลกเปลี่ยนประจุที่อยู่ข้างในเหมือนของเรซินแลกเปลี่ยนประจุ ทำให้มีประสิทธิภาพในการบรรจุยาเข้าไปและการปลดปล่อยยาออกจากเส้นใยมากกว่า
4. การบรรจุยาโมเลกุลใหญ่เข้าไปในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุง่ายกว่าและความสามารถในการควบคุมการบรรจุและการปลดปล่อยยาที่เที่ยงตรงมากกว่า

5. มีคุณสมบัติเชิงกลและเชิงความร้อนที่ดี
6. โครงสร้างของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีความเฉื่อยต่อสารเคมี (chemical inertness)
7. สามารถต่อกิ่งด้วยสายโซ่พอลิเมอร์ไปที่โครงสร้างของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้จำนวนมากทำให้เกิดหมู่แลกเปลี่ยนประจุได้มาก

### แนวทางในการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

แนวทางในการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมี 2 แนวทาง ได้แก่ แนวทางแรกคือการใช้พอลิเมอร์ที่มีหมู่แลกเปลี่ยนประจุอยู่ในโครงสร้าง (ionic polymer) ซึ่งโดยทั่วไปแล้วพอลิเมอร์เหล่านี้ไม่สามารถทำให้เกิดเส้นใยได้โดยเทคนิคอิเล็กโตรสปินนิง อาจแก้ปัญหาโดยการผสมพอลิเมอร์ที่มีความสามารถเกิดเส้นใยได้ เช่น พอลิไวน์แอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol, PVA)<sup>11</sup> หรือ พอลิเอทิลีนออกไซด์ (polyethylene oxide, PEO)<sup>12</sup> ลงไปในพอลิเมอร์ที่มีหมู่แลกเปลี่ยนประจุอยู่ในโครงสร้าง แนวทางที่สองคือการใช้พอลิเมอร์ที่ไม่มีหมู่แลกเปลี่ยนประจุ (nonionic polymer) ในโครงสร้างในการผลิตเป็นเส้นใยระดับนาโนเมตรก่อน แล้วค่อยเติมหมู่แลกเปลี่ยนประจุโดยใช้ปฏิกิริยาเคมีให้เกิดพันธะทางเคมีระหว่างกัน โดยทั่วไปจะเป็นพันธะโคเวเลนต์ ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาซัลโฟเนชัน (sulfonation)<sup>13-15</sup> สำหรับการเติมหมู่แลกเปลี่ยนประจุชนิดประจุบวก ปฏิกิริยาควอเทอไนเซชัน (quaternization)<sup>9</sup> หรืออะมิเนชัน (amination)<sup>16-17</sup> สำหรับการเติมหมู่แลกเปลี่ยนประจุชนิดประจุลบ พอลิเมอร์ที่มีหมู่แลกเปลี่ยนประจุอยู่ในโครงสร้างที่มีการนำมาใช้ในการเตรียมเป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้แก่ ไคโตแซน (chitosan)<sup>11</sup> พอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide)<sup>12</sup> พอลิอะคริลิกแอซิด (poly (acrylic acid)<sup>18</sup>, PAA) พอลิสไตรีนซัลโฟนิคแอซิด (poly(styrene sulfonic acid), PSSH)<sup>18</sup> พอลิสไตรีนซัลโฟนิคโคมาเลอิกแอซิด (poly(styrenesulfonic acid-co-maleic acid), PSSA-MA)<sup>19</sup> ส่วนพอลิเมอร์ที่ไม่มีหมู่แลกเปลี่ยนประจุในโครงสร้างได้แก่ พอลิสไตรีน (polystyrene, PS)<sup>13</sup> พอลิไวน์ไพรีดีน (poly(4-vinylpyridine), P4VP)<sup>13</sup> พอลิโพรพิลีน (polypropylene, PP)<sup>16</sup> และ พอลิเตตระฟลูออโรเอทิลีน (poly(tetrafluoroethylene), PTFE)<sup>17</sup> เป็นต้น

### ชนิดของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุสามารถจำแนกได้ 2 ชนิด ตามคุณสมบัติของโครงสร้างและหมู่ฟังก์ชันได้แก่

1. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวก (cation exchanger fibers) มักมีหมู่ฟังก์ชันที่ถูกตรึงไว้บนโครงสร้างเช่น  $-SO_3^-$  และ  $-COO^-$  เป็นต้น

2. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบ (anion exchanger fibers) มักมีหมู่ฟังก์ชันที่ถูกตรึงไว้บนโครงสร้างเช่น  $-NH_3^+$ ,  $-NH_2^+$  และ  $-NH^+$  เป็นต้น

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุยังสามารถแบ่งเป็นชนิดย่อยๆ ตามลักษณะความเป็นกรดหรือเบสของหมู่ฟังก์ชันที่แตกตัวให้ประจุได้ (ตารางที่ 1) ดังนี้

1. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกชนิดกรดแก่ (strong acid cation exchange fibers)
2. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกชนิดกรดอ่อน (weak acid cation exchange fibers)
3. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบชนิดต่างแก่ (strong base anion exchange fibers)
4. เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบชนิดต่างอ่อน (weak base anion exchange fibers)

ตารางที่ 1 ชนิดของการแลกเปลี่ยนประจุกับหมู่ฟังก์ชันแลกเปลี่ยนประจุ

ชนิด	หมู่ฟังก์ชันแลกเปลี่ยนประจุ
Strong cation exchange	$-SO_3^-$
Weak cation exchange	$-COO^-$ , $-PO_3^-$
Strong anion exchange	$-N^+(R)_3$
Weak anion exchange	$-NR_2$ , $-NHR$ , $-NH_2$

### เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมีอยู่ 2 บริษัท คือ Smoptech Ltd. (ประเทศฟินแลนด์) โดยมีชื่อการค้าคือ Smopex<sup>®</sup> (ตารางที่ 2) และ Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus (ประเทศเบลารุส) ชื่อการค้าคือ Fiban<sup>®</sup> (ตารางที่ 3) โดยแบ่งได้หลายประเภทตามชนิดและความแรงของหมู่แลกเปลี่ยนประจุเช่น Smopex<sup>®</sup>-101 และ Fiban<sup>®</sup>-K1 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกชนิดแรง (Strong cation exchange fibers) Smopex<sup>®</sup>-102 และ Fiban<sup>®</sup>-K4 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกชนิดอ่อน (Weak cation exchange fibers) Smopex<sup>®</sup>-103 และ Fiban<sup>®</sup>-K1 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบชนิดแรง (Strong anion exchange fibers) Smopex<sup>®</sup>-105 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบชนิดอ่อน (Weak anion exchange fibers) Fiban<sup>®</sup> AK-22-1 และ Fiban<sup>®</sup>-K3 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนทั้งประจุบวกและลบ (Cation and anion exchange fibers) Fiban<sup>®</sup> A6 และ Fiban<sup>®</sup>-A7 เป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบทั้งชนิดแรงและอ่อน (Strong and weak anion exchange fibers) เป็นต้น

---

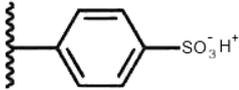
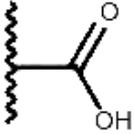
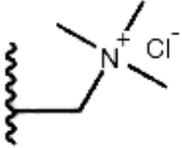
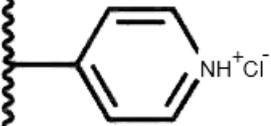
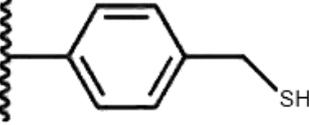
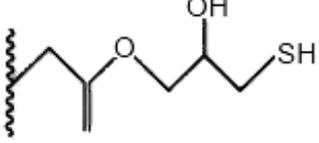
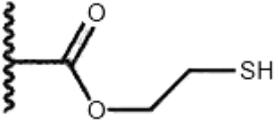
### การประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุทางเภสัชกรรม

การประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุทางเภสัชกรรม นั้นนิยมใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในการกักเก็บยาเพื่อเพิ่มเสถียรภาพของตัวยาที่มีเสถียรภาพต่ำ นอกจากนี้ยังใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาในเวลาและบริเวณที่ต้องการ และการเพิ่มการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย โดยส่วนใหญ่ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในการนำส่งยาแบบให้ทางผิวหนังและการรับประทาน ในปัจจุบันนี้ยังไม่มี การจำหน่ายเภสัชภัณฑ์ในการนำส่งยาที่ผลิตจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

ขั้นตอนการนำส่งยาโดยใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีดังนี้

1. การเลือกชนิดเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุให้ตรงกับประจุของยาที่จะนำมาบรรจุ เช่นยาที่มีประจุบวก เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่เลือกใช้ควรเป็นชนิดแลกเปลี่ยนประจุบวก เป็นต้น
2. การบรรจุยาลงในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุภายใต้สภาวะที่เหมาะสม
3. การบริหารเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่บรรจุยาทางการรับประทานเช่น ยาโรโบฟลาวิน<sup>22</sup> หรือทางผิวหนังเช่นยาเคีโตโพรเฟน<sup>23</sup> ขึ้นกับเป้าหมายของการรักษา
4. การปลดปล่อยตัวยาจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุทาง *in vivo* โดยประจุทั้งที่อยู่ในร่างกาย (endogenous) และนอกร่างกาย (exogenous) ทั้งนี้ขึ้นกับรูปแบบการนำส่งยา
5. การดูดซึมยาผ่านเยื่อ (biological membranes)

ตารางที่ 2 เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุภายใต้ชื่อการค้า Smopex<sup>®</sup> 20

ชื่อการค้า	ประเภท	หมู่แลกเปลี่ยนประจุ
Smopex <sup>®</sup> -101	Styrene sulfonic acid grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -102	Acrylic acid grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -103	Styryl dimethylamine grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -105	Vinyl pyridine grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -111	Styryl thiol grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -112	Acrylate based "alpha"-hydroxyl thiol grafted polyolefin fibre	
Smopex <sup>®</sup> -234	Mercaptoethylacrylate grafted polyolefin fibre	



ตารางที่ 3 เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุภายใต้ชื่อการค้า Fiban<sup>® 21</sup>

ชื่อการค้า	ประเภท	หมู่แลกเปลี่ยนประจุ
Fiban A-1	Monofunctional strong-base	$-N^+(CH_3)_3Cl^-$
Fiban AK-22-1	Polyfunctional	$NR_3, =NH,$ $-COOH$
Fiban K-1	Monofunctional strong-acid	$-SO_3^-H^+$
Fiban K-3	Polyfunctional	$-COOH$ $-NH_2, =NH$
Fiban K-4	Monofunctional weak-acid	$-COOH$
Fiban X-1	Iminodiacetic	$N<CH_2COO^-$ $CH_2COO^-$
Fiban K-1-1	Strong-acid, modified by potassium-cobalt ferrocyanide	$-SO_3^-(K^+, Co^{2+})$ $K_xCo_y[Fe(CN)_6]$
Fiban A-5	Polyfunctional with predominance of tertiary amines	$-N(CH_3)_2, =NH$ $-COOH$
Fiban A-6	Polyfunctional with strong- and weak-base amino groups	$(C_3H_5O)(CH_3)_2N^+Cl^-$ $-N(CH_3)_2$
Fiban A-7	Polyfunctional with strong- and weak-base amino groups	$(C_2H_4OH)(CH_3)_2N^+Cl^-$ $-N(CH_3)_2$
Fiban AK-22B	Polyfunctional	$-COOH, =NH, -NH_2$
Fiban S	Catalyst-sorbent of hydrogen sulphide	$[FeOH]^{2+}$

**ปัจจัยที่มีผลต่อการบรรจุยาในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ ได้แก่**

- ความเข้มข้นของสารละลายยาที่จะบรรจุ<sup>24</sup> ความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณยาที่บรรจุได้ในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมากขึ้นด้วย
- โครงสร้างหลักของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุและหมู่แลกเปลี่ยนประจุบนเส้นใย<sup>24</sup> โครงสร้างหลักของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่ใช้ในการบรรจุแตกต่างกันแต่หมู่แลกเปลี่ยนประจุชนิดเดียวกันหรือโครงสร้างหลักของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่ใช้ในการบรรจุยาเหมือนกันแต่หมู่แลกเปลี่ยนประจุต่างชนิดกัน มีผลทำให้ยาบรรจุเข้าไปในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้ไม่เท่ากัน
- ความชอบไขมัน (lipophilicity) ของยาที่จะบรรจุ<sup>25</sup> ยาที่ชอบไขมันมากสามารถบรรจุยาเข้าไปในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้ในปริมาณสูง เช่น โพรพรานอลอล (propranolol) และทาครีน (tacrine) บรรจุเข้าไปในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้มากกว่านาโดลอล (nadolol) เนื่องจากโพรพรานอลอลและทาครีน มีความชอบไขมันมากกว่านาโดลอล

**ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ ได้แก่**

- ความชอบไขมันของยาที่บรรจุอยู่ในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ<sup>25</sup> ยาที่ชอบไขมันน้อยเช่น นาโดลอล มีการปลดปล่อยออกจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมากกว่าโพรพรานอลอลและทาครีน เนื่องจากยาทั้งสองมีความชอบไขมันสูงกว่านาโดลอล ถึง 10 เท่า
- แรงกระทำระหว่างกันของยากับเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ<sup>25</sup> ยาที่ชอบไขมันสูงเช่นยาโพรพรานอลอลและทาครีนจับกับหมู่ซัลโฟนิกแอซิด (sulfonic acid ซึ่งเป็นหมู่แลกเปลี่ยนประจุอย่างแรงได้แข็งแรงกว่าหมู่คาร์บอกซิลิกแอซิด (carboxylic acid) ซึ่งเป็นหมู่แลกเปลี่ยนประจุอย่างอ่อน ทำให้การปลดปล่อยยาออกจากหมู่ซัลโฟนิกแอซิดเกิดขึ้นได้ช้ากว่า
- ความเข้มข้นของประจุในตัวกลางหรือ ionic strength ที่ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยยา<sup>25</sup> ยาจะปลดปล่อยออกจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมากขึ้นเมื่อใช้ความเข้มข้นของประจุในตัวกลางสูงๆ

**ระบบนำส่งยาที่ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ**

- ระบบนำส่งยาแบบเกาะติดเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหารของยา riboflavin<sup>22</sup> เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่ใช้คือ strong anion ion-exchange fiber คือ poly(ethylene-g-styrene-trimethyl-ammonium-chloride) มีคุณสมบัติเกาะติดเมือก (mucoadhesive) ที่ดีเนื่องจากเส้นใยชนิดนี้มีประจุลบซึ่งสามารถจับ mucus ที่มีประจุลบได้ สามารถบรรจุยา riboflavin ได้ การปลดปล่อยยาได้ประมาณ 70 % ภายใน 7 ชั่วโมง และสามารถเกาะติดเมือกในกระเพาะอาหารในหนูทดลองได้

- ระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยของยาเค็โตโพรเฟน<sup>23</sup> โดยนำยาเค็โตโพรเฟน บรรจุในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ strong anion-exchanger คือ poly(propylene-g-vinylbenzyltrimethyl-ammonium-chloride) (ZB-2) แล้วบรรจุในคาร์โบพอลเจล พบว่าการปลดปล่อยยาเค็โตโพรเฟนจากเจลที่มีสารละลายยากับยาที่บรรจุในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุช้ากว่าตำรับเจลปกติ แสดงว่าเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุสามารถค่อยๆ ปลดปล่อยยาออกมาได้

การเพิ่มเสถียรภาพของยาที่สลายตัวโดยออกซิเดชัน ได้แก่

ยาลีโวโดปา (levodopa) เป็นยาชนิดที่มีทั้งประจุบวกและประจุลบหรือเรียกว่า zwitterionic และเป็นยาที่มีเสถียรภาพต่ำเนื่องจากเกิดออกซิไดซ์ได้ง่าย<sup>26</sup> ยาลีโวโดปาบรรจุบนเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกทั้ง 2 ชนิด ได้แก่ poly(ethylene-g-styrenesulphonic acid) (Smopex<sup>®</sup>-101) และ poly(ethylene-g-acrylic acid) (Smopex<sup>®</sup>-102) และเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุลบอีก 2 ชนิด ได้แก่ poly(ethylene-g-vinylbenzyltrimethyl-ammonium-chloride) (Smopex<sup>®</sup>-103) และ poly(ethylene-g-vinylpyridine) (Smopex<sup>®</sup>-105) พบว่าเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุที่บรรจุยาช่วยเพิ่มเสถียรภาพของยาลีโวโดปา เนื่องจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีพฤติกรรมคล้ายเป็นบัฟเฟอร์จึงช่วยทำให้พีเอชของตัวกลางในการปลดปล่อยยาคงที่ ยาจึงสลายตัวลดลง

## สรุป

เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุเป็นรูปแบบที่น่าสนใจในการนำมาใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุขึ้นกับชนิดของพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ และยังมีกำหนดเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุสำเร็จรูปได้แก่ Smopex<sup>®</sup> และ Fiban<sup>®</sup> เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีให้เลือกใช้หลายชนิดตามความเหมาะสมกับยาที่นำมาบรรจุไม่ว่าจะเป็นชนิดแลกเปลี่ยนประจุบวกหรือแลกเปลี่ยนประจุลบอย่างแรงหรืออย่างอ่อน การประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางเภสัชกรรมอยู่ในขั้นตอนการวิจัย ยังไม่ปรากฏในท้องตลาด โดยการบรรจุยาในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุเพื่อเพิ่มเสถียรภาพของยาและควบคุมการปลดปล่อยยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Merino SM, Carrera A, Monte E, J NV. Adsorption of methotrexate and calcium leucovorin onto cholestyramine *in vitro*. *Int J Pharm* 2004; 278(2): 283-91.
2. Scott TR, Graham SM, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Colonic necrosis following sodium polystyrene sulfonate (*Kayexalate*<sup>□</sup>)-sorbitol enema in a renal transplant patient. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(6): 607-9.
3. Hänninen K. Characterization of ion-exchange fibers for controlled drug delivery. Dissertation. University of Helsinki 2008.
4. Liqun C, Wei Z, Zhong Z. Study of ion chromatography with ion-exchange fibers as the stationary phase. *J Chromatogr A* 1996; 740(2): 195-99.
5. Ruixia L, Jinlong G, Hongxiao T. Adsorption of fluoride, phosphate, and arsenate ions on a new type of ion exchange fiber. *J Colloid Interface Sci* 2002; 248(2): 268-74.
6. Soldatov V, Polus Z, Pawlowska M, *et al.* A Strong acid nonwoven filtering medium for deep air purification. *Fibres Text East Eur* 2004; 12(4): 56-61.
7. Yoshioka T, Shimamura M. studies of polystyrene-based ion-exchange fiber.IV. A novel fiber-form material for adsorption and immobilization on biologically-active proteins. *Bull Chem Soc Jpn* 1986; 59: 399-403.
8. Ramakrishna S, Fujihara K, Teo WE, *et al.* An Introduction to electrospinning and nanofiber : Toh Tuck Link : Singapore: World Scientific Publishing, 2005: 1-42.
9. Sill TJ, Recum HA. Electrospinning: Application in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* 2008; 29: 1989-2006.
10. Yoshioka, T, Shimamura M. Studies of polystyrene-based ion exchange fiber. I. the preparation and fundamental characteristics of polystyrene-based ion exchange fiber. *Bull Chem Soc Jpn* 1983; 56(12): 3726-29.
11. Matsumoto H, Yako H, Minagawa M, *et al.* Characterization of chitosan nanofiber fabric by electrospray deposition: electrokinetic and adsorption behavior. *J. Colloid Interface Sci* 2007; 310(2): 678-81.
12. Seo H, Matsumoto H, Hara S, *et al.* Preparation of polysaccharide nanofiber fabrics by electrospray deposition: additive effects of poly(ethylene oxide). *Polym J* 2005; 37(6): 391-8.

13. Matsumoto H, Wakamatsu Y, Minagawa M, *et al.* Preparation of ion-exchange fiber fabrics by electrospray deposition. *J Colloid Interface Sci* 2006; 293(1): 143-50.
14. An H, Shin C, Chase GG. Ion exchanger using electrospun polystyrene nanofibers. *J Membr Sci* 2006; 283(1-2): 84-7.
15. Shin C, An H, Chase GG. Comparison of ion exchange performance of polystyrene nanofiber cation exchanger and glass fibers coated with poly (styrene-co-divinylbenzene). *Chem Eng Technol* 2006; 29(3): 364-7.
16. Park HJ, Na CK. Preparation of anion exchanger by amination of acrylic acid grafted polypropylene nonwoven fiber and its ion-exchange property. *J Colloid Interface Sci* 2006; 301: 46–54.
17. Zhang Q, Zhang S, Chen S, *et al.* Preparation and characterization of a strong basic anion exchanger by radiation-induced grafting of styrene onto poly(tetrafluoroethylene) fiber. *J Colloid Interface Sci* 2008; 322: 421–8.
18. Matsuyama H, Teramoto M, Matsui K, *et al.* Preparation of poly(acrylic acid)/poly(vinyl alcohol) membrane for the facilitated transport of CO<sub>2</sub>. *J Appl Polym Sci* 2001; 81(4): 936-42.
19. Kim DS, Guiver MD, Nam SY, *et al.* Preparation of ion exchange membranes for fuel cell based on crosslinked poly(vinyl alcohol) with poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid). *J Membr Sci* 2006; 281(1-2): 156-62.
20. Smopex<sup>®</sup> fibres (online). Available at <http://www.scavengingtechnologies.com> (3 October 2012).
21. Fiban<sup>®</sup> (online). Available at <http://ifoch.bas-net.by/en/research/fiban/> (1 September 2012).
22. Yao H, Xu L, Han F, *et al.* A novel riboflavin gastro-mucoadhesive delivery system based on ion-exchange fiber. *Int J Pharm* 2008; 364: 21–6.
23. Yu L, Li S, Yuan Y, *et al.* The delivery of ketoprofen from a system containing ion-exchange fibers. *Int J Pharm* 2006; 319: 107-13.
24. Hanninen K, Kaukonen AM, Murtomaki L, *et al.* Mechanistic evaluation of factors affecting compound loading into ion-exchange fibers. *Eur J Pharm Sci* 2007; 31: 306-17.

25. Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, *et al.* Ion-exchange fibers and drugs: an equilibrium study. *J Control Release* 2001; 70: 219–29.
26. Kankkunen T, Huupponen I, Lahtinen K, *et al.* Improved stability and release control of levodopa and metaraminol using ion-exchange fibers and transdermal iontophoresis. *Eur J Pharm Sci* 2002; 16: 273-80.

---

## คำถาม

### 1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

- 1) วัสดุที่ใช้ผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมี 2 ประเภท คือ วัสดุที่ได้มาจากธรรมชาติกับวัสดุที่สังเคราะห์ขึ้นมา
- 2) วัสดุที่ได้จากธรรมชาตินิยมใช้ในการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมากกว่าวัสดุที่สังเคราะห์ขึ้น
- 3) เส้นใยระดับไมโครเมตรมีความน่าสนใจในการนำมาทำเป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 4) ข้อ 1 และ 2
- 5) ข้อ 2 และ 3

### 2. ข้อใดเป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในการผลิตเส้นใยระดับนาโนเมตร

- 1) Drawing
- 2) Template synthesis
- 3) Phase separation
- 4) Self-assembly
- 5) Electrospinning

### 3. ข้อใดคือคุณสมบัติของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางอุตสาหกรรม

- 1) โครงสร้างหลักและหมู่แลกเปลี่ยนประจุต้องมีความคงตัวทางชีวภาพ
- 2) ความสามารถในการแลกเปลี่ยนประจุของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุสูง
- 3) มีคุณสมบัติเชิงกลที่ดี
- 4) ข้อ 2 และ 3
- 5) ข้อ 1, 2 และ 3

### 4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับข้อดีของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

- 1) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุมีการแลกเปลี่ยนประจุได้ง่ายกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุ
- 2) พื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนประจุของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุน้อยกว่าเรซินแลกเปลี่ยนประจุ
- 3) กระบวนการแลกเปลี่ยนประจุเกิดขึ้นรวดเร็ว
- 4) การบรรจุยาโมเลกุลใหญ่เข้าไปในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้ง่ายกว่า
- 5) ความสามารถในการควบคุมการบรรจุและการปลดปล่อยยาที่เที่ยงตรงมากกว่า

5. ข้อใดผิดเกี่ยวกับแนวทางในการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 1) Ionic polymer และ non-ionic polymer สามารถใช้ในการผลิตเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้
  - 2) Ionic polymer ไม่สามารถผลิตเป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้ด้วยตัวของมันเอง
  - 3) Non-ionic polymer สามารถผลิตเป็นเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุได้ด้วยตัวของมันเอง
  - 4) ข้อ 1 และ 2
  - 5) ข้อ 2 และ 3
6. ข้อใดถูกเกี่ยวกับชนิดของเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 1) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกรวอย่างแก่จะมีหมู่  $\text{SO}_3^-$
  - 2) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกรวอย่างอ่อนจะมีหมู่  $\text{COO}^-$
  - 3) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกรวอย่างแก่จะมีหมู่  $\text{N}^+\text{R}_3$
  - 4) เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุบวกรวอย่างอ่อนจะมีหมู่  $\text{NH}_2$
  - 5) ถูกทุกข้อ
7. ข้อใดคือปัจจัยที่มีผลต่อการบรรจุยาในเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 1) ความชอบไขมันของยา (lipophilicity)
  - 2) ค่าการละลายยา (solubility)
  - 3) ความเข้มข้นของสารละลายยา (drug concentration)
  - 4) ข้อ 1 และ 2
  - 5) ข้อ 1 และ 3
8. ข้อใดคือปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
- 1) ความชอบไขมันของยา (lipophilicity)
  - 2) แรงกระทำระหว่างกัน (Interaction) ของยากับเส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ
  - 3) ความเข้มข้นของประจุในตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยยา
  - 4) ข้อ 2 และ 3
  - 5) ข้อ 1 2 และ 3



---

9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับจุดประสงค์ในการประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุในทางเภสัชกรรม

- 1) เพิ่มความคงตัวของยา
- 2) ควบคุมการปลดปล่อยยา
- 3) นำส่งยาแบบเกาะติดเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหาร
- 4) ช่วยเพิ่มการละลายของยา
- 5) ผิดทุกข้อ

10 ข้อใดถูกเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุ

- 1) ใช้ในการกำจัดไอออนได้ เช่น arsenic ion, fluoride ion และ phosphate ion
- 2) ใช้แยกสารใน ion chromatography
- 3) ใช้ในการดูดซับและจับตรึงโปรตีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
- 4) ใช้ในการกำจัดกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ในอากาศได้
- 5) ถูกทุกข้อ



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง

ผู้แต่ง เกษัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาริทธิ์

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาริทธิ์

รหัส 1-000-SPU-000-1207-01 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 30 กรกฎาคม 2555 ถึงวันที่ 30 กรกฎาคม 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เกษัชกร/เกษัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ก.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.silpakorn@gmail.com](mailto:cpe.silpakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ"ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (Medication non adherence)

ผู้แต่ง เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. นันทลักษณ์ สถาพรนานนท์  
รหัส 1-000-SPU-000-1209-01 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 7 กันยายน 2555 ถึงวันที่ 7 กันยายน 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 6)	7)	8)	9)	10)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.silpakorn@gmail.com](mailto:cpe.silpakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโยชน์ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระ”เงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟู

วิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม

ผู้แต่ง เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญพรรณ เวชวิทยาคลัง  
รหัส 1-000-SPU-000-1211-01 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 5 พฤศจิกายน 2555 ถึงวันที่ 5 พฤศจิกายน 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----  
-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.siipakom@gmail.com](mailto:cpe.siipakom@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาชนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เป็ล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระ”เงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืชด้วยการเติมสารต้านออกซิเดชัน

ผู้แต่ง เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัตน์

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัตน์

รหัส 1-000-SPU-000-1211-02 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 12 พฤศจิกายน 2555 ถึงวันที่ 12 พฤศจิกายน 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----  
-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.silpakom@gmail.com](mailto:cpe.silpakom@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโยชน์ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระเงินคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อการรักษา  
อาการนอนไม่หลับ

ผู้แต่ง เภสัชกร ชาวลิต มณฑล

รหัส 1-000-SPU-000-1212-01 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 3 ธันวาคม 2555 ถึงวันที่ 3 ธันวาคม 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ก.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 6)	7)	8)	9)	10)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.siipakorn@gmail.com](mailto:cpe.siipakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระ”เงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง องค์ประกอบทางเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ และการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ของน้ำมันพืช

ผู้แต่ง เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาริทธิ์

เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาริทธิ์

รหัส 1-000-SPU-000-1212-02 จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 4 ธันวาคม 2555 ถึงวันที่ 4 ธันวาคม 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก						
ข้อ	1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ	1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.silpakorn@gmail.com](mailto:cpe.silpakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระ”เงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟู

วิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ศักยภาพของพืชสมุนไพรไทยกับภาวะสมองเสื่อม  
ผู้แต่ง เกษัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชาญชัย สาดแสงจันทร์  
รหัส 1-000-SPU-000-1212-03 จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 11 ธันวาคม 2555 ถึงวันที่ 11 ธันวาคม 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เกษัชกร/เกษัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.silpakorn@gmail.com](mailto:cpe.silpakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เพลิงวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ)ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)





กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา: อาการแทรกซ้อนหลังจากการรักษาด้วยยาบัยยัง  
โปรตอนปั๊มเป็นระยะเวลานาน

ผู้แต่ง เกษัชกร เชาวลิต มณฑล

รหัส 1-000-SPU-000-1212 – 04 จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 13 ธันวาคม 2555 ถึงวันที่ 13 ธันวาคม 2557

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เกษัชกร/เกษัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.siipakorn@gmail.com](mailto:cpe.siipakorn@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโยชน์ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง เส้นใยแลกเปลี่ยนประจุกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม  
ผู้แต่ง เกสัชกร ทศพล

รหัส 1-000-SPU-000-1301 – 01 จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 2 มกราคม 2556 ถึงวันที่ 2 มกราคม 2558

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เกสัชกร/เภสัชกรหญิง.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์..... E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย x ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละหัวข้อ

ตัวเลือก					ตัวเลือก				
ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)	ข้อ 1)	2)	3)	4)	5)
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

-----  
-----/-----/-----

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสาร 0-3424-4462 E- mail: [cpe.siipakom@gmail.com](mailto:cpe.siipakom@gmail.com)

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ เลขที่ .....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี : ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโยชน์ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทย

ประเภทบัญชีออมทรัพย์ สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941(วงเล็บ”ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)

## การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

### บทนำ

วิชาชีพ เภสัชกรรมเป็นวิชาชีพที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยาซึ่งมีความสำคัญต่อสุขภาพและ ชีวิตของประชาชน เนื่องจากองค์ความรู้เกี่ยวกับยามีการพัฒนาอยู่ตลอดเวลา และเพื่อเป็นการสร้างความมั่นใจให้กับประชาชนว่า ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์ในการ ประกอบวิชาชีพอยู่ในมาตรฐานและมีความทันสมัยอยู่เสมอ คณะกรรมการสภาเภสัชกรรมจึงมีมติในวาระที่ 3 (พ.ศ. 2544-2546) เห็นชอบให้มีการจัดระบบ การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และแต่งตั้งคณะกรรมการจัดระบบการศึกษาต่อเนื่องขึ้น ตาม คำสั่งสภาเภสัชกรรมที่ 10/2544 วันที่ 23 มีนาคม 2544 โดยมีวิสัยทัศน์ พันธกิจ และเป้าหมายดังต่อไปนี้

### วิสัยทัศน์

ผู้บริโภค หรือผู้รับบริการได้รับผลิตภัณฑ์ หรือการบริบาลทางเภสัชกรรมที่มีมาตรฐานถูกต้องตามหลักวิชาเภสัช ศาสตร์จากผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมที่มีความรู้ความสามารถที่ทันสมัยทั้งจากภาครัฐและเอกชน

### พันธกิจ

สภาเภสัชกรรมต้องยกระดับและรักษามาตรฐานการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม โดยสร้างระบบหรือกลไกที่จะ ส่งเสริมให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมพัฒนาตนเอง ในการติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและเทคโนโลยี เพื่อนำไป ปฏิบัติงานให้เกิดประโยชน์ต่อผู้บริโภคหรือผู้รับบริการต่อไป

### เป้าหมาย

เพื่อวางกลไกระบบการศึกษาต่อเนื่องให้เป็นไปอย่างมีระบบ ชัดเจน ส่งเสริมให้เกิดการพัฒนามาตรฐานการ ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ในการก่อตั้งสภาเภสัชกรรมตามที่กฎหมายกำหนด

ดังนั้น การศึกษาต่อเนื่องจึงเป็นทั้งกลยุทธ์ในการให้หลักประกันว่าประชาชนจะได้รับ บริการทางเภสัชกรรมจากผู้ ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมที่มีความรู้ ความสามารถที่ทันสมัยและมีมาตรฐาน และยังเป็นกลยุทธ์ในการพัฒนา คุณภาพ ของวิชาชีพให้เจริญเติบโตก้าวหน้าต่อไปอีกด้วย และระบบการศึกษาต่อเนื่องนี้จะสามารถใช้เป็นเกณฑ์ในการพิจารณา เกี่ยวกับการต่ออายุใบอนุญาตเป็นผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมในอนาคตต่อไป

### กลวิธีในการสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมไม่ใช่การสอบ แต่เป็นการเข้าร่วมกิจกรรมของ สถาบันหลักหรือสถาบันสมทบที่สภาเภสัชกรรมรับรอง เพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องตามกิจกรรมที่ สภาเภสัชกรรมกำหนด

## เกณฑ์การสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง จะต้องร่วมกิจกรรมที่กำหนดไว้จำนวนไม่น้อยกว่า 100 หน่วยกิต ใน 5 ปี ในแต่ละปีต้องมีจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 10 หน่วยกิตกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง กิจกรรมที่เภสัชกรจะสามารถเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง มีดังนี้

- การศึกษาด้วยตนเองจากบทความทางวิชาการที่ได้รับการรับรองหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากองค์กรอื่นแล้ว แต่ไม่ได้รับการรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากสภาเภสัชกรรมหรือสถาบันหลักที่สถาบัน สภานเภสัชกรรมรับรอง แต่ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมยื่นขอรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง แล้วการเข้าร่วมประชุมวิชาการที่สภาเภสัชกรรมหรือสถาบันหลักที่สภาเภสัชกรรมรับรองให้การรับรองและ กำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแล้ว
- การเข้าร่วมประชุมวิชาการที่ไม่ได้ขอรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากสภาเภสัชกรรมหรือ สถาบันหลักที่สภาเภสัชกรรมรับรอง และผู้ประกอบวิชาชีพยื่นขอรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษา ต่อเนื่องจากสภาเภสัชกรรมได้ในภายหลัง
- กิจกรรมอื่นๆ ตามที่สภาเภสัชกรรมกำหนด  
ในกรณีที่ผู้ประกอบวิชาชีพไม่สามารถเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ครบตามเกณฑ์ที่สภาเภสัชกรรม กำหนด ให้ปฏิบัติตามเกณฑ์ต่อไปนี้
- กรณีผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ไม่ครบ 100 หน่วยกิต สภาเภสัชกรรมจะ ขยายระยะเวลาให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นกรณีพิเศษเป็นเวลา 1 ปี โดยผู้ประกอบวิชาชีพต้องเก็บ หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องที่ขาดไปทั้งหมดรวมกับอีก 10 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของปีนั้น
- ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ครบ 100 หน่วยกิต แต่มีปีใดปีหนึ่งไม่ถึง 10 หน่วยกิต สภาเภสัชกรรมจะขยายระยะเวลาให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นกรณีพิเศษเป็นเวลา 1 ปี โดย ผู้ประกอบวิชาชีพต้องเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องที่ขาดไปทั้งหมดรวมกับอีก 10 หน่วยกิตการศึกษา ต่อเนื่องของปีนั้น

## คำแนะนำการเสนอบทความเพื่อตีพิมพ์ในวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์

### วัตถุประสงค์ (Aim)

วารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่นิพนธ์ต้นฉบับที่เป็นบทความวิจัย บทความวิชาการและบทความฟื้นฟูวิชาการ ครอบคลุมศาสตร์ทางด้านเภสัชศาสตร์ (pharmacy, pharmaceutical sciences) วิทยาศาสตร์การแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ (medical and health science) เช่น เวชกรรม/แพทยศาสตร์ (medicine) ทันตกรรม (dentistry) การพยาบาล (nursing) การสาธารณสุข (public health) การแพทย์เสริมและการแพทย์ทางเลือก (complementary and alternative medicine) สหเวชศาสตร์ (allied health science) กายภาพบำบัด (physical therapy) การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (diagnostic laboratory science) สรีรวิทยาทางการแพทย์ (medical physiology) กายวิภาคศาสตร์ (anatomy) จุลชีววิทยาทางการแพทย์ (medical microbiology) โภชนคลินิก (clinical nutrition) อาหารและโภชนาการ (food and nutrition) เครื่องสำอาง (cosmetics) เทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) รวมถึงสหสาขาวิชาชีพด้านสุขภาพ (multidisciplinary healthcare science) ได้แก่ สังคมศาสตร์ทางการแพทย์ มานุษยวิทยาทางการแพทย์

### นโยบายการพิมพ์

- บทความที่นำเสนอในวารสารไทยโภษัชยนิพนธ์ ต้องผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องในลักษณะPeer review และต้องเป็นบทความที่ไม่เคยตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารใดมาก่อน และ/หรือไม่อยู่ในระหว่างการพิจารณาของวารสารอื่น
- กำหนดการจัดพิมพ์เผยแพร่ ปีละ 2 ฉบับ ฉบับที่ 1 ในเดือนมกราคม (มกราคม-มิถุนายน) ฉบับที่ 2 ในเดือนกรกฎาคม (กรกฎาคม-ธันวาคม):

### ข้อกำหนดการจัดพิมพ์ต้นฉบับบทความ

1. สร้างเอกสารต้นฉบับ ขนาด เอ 4 จำนวนไม่เกิน 10 หน้า โปรแกรม Microsofe Word 2007 ละเว้นการจัดรูปแบบอัตโนมัติ
2. ตัวอักษร บรรทัดเล็ก นิว (Browallia New) ขนาด 14 พอยต์
3. รายละเอียดต่าง ๆ ของบทความ
  - o ชื่อเรื่อง (Title)
    - ชื่อเรื่องภาษาไทย - ชื่อเรื่องภาษาอังกฤษ (ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่)

o ชื่อผู้พนธ์ (Author)

- ชื่อผู้พนธ์ลำดับที่ 1 ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ และชื่อผู้พนธ์ลำดับถัดไป (ถ้ามี)
- ชื่อหน่วยงานของผู้พนธ์ทุกลำดับ ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ

o บทคัดย่อ (Abstract)

- หัวข้อ บทคัดย่อ และ Abstract
- เนื้อความของบทคัดย่อภาษาไทยตามความจำเป็นและบทคัดย่อภาษาอังกฤษ (Abstract) ไม่เกิน 300 คำ

o คำสำคัญ (Keyword) ระบุดังภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เลือกลงใช้คำที่เกี่ยวข้องกับบทความ อย่างน้อย 3 คำ

o คำศัพท์ ใช้ศัพท์บัญญัติของราชบัณฑิตยสถาน

o ภาพและตารางประกอบ กรณีมีภาพหรือตารางประกอบ กำหนดการจัดพิมพ์ดังนี้

- ภาพประกอบเป็นสีขาว-ดำ หากเป็นภาพสี ต้นฉบับจะตีพิมพ์เป็นภาพขาว-ดำ
- ภาพประกอบและตารางประกอบทั้งหมดที่นำมาอ้างอิงต้องไม่ละเมิดลิขสิทธิ์ผลงานของผู้อื่น
- ภาพประกอบจัดกึ่งกลางของหน้ากระดาษ และไม่ต้องตีกรอบภาพ
- ชื่อภาพประกอบจัดอยู่ใต้ภาพ ใช้คำว่า ภาพที่ ต่อด้วยหมายเลขภาพและข้อความบรรยายภาพ
- ตารางประกอบจัดชิดซ้ายหน้ากระดาษ โดยเส้นคั่นบนสุด-เส้นคั่นล่างสุดของตารางเป็นเส้นคู่
- ชื่อตารางประกอบจัดอยู่เหนือเส้นคั่นบนสุดของตาราง ใช้คำว่า ตารางที่ ต่อด้วยหมายเลขตาราง และข้อความบรรยายตาราง
- บอกลงแหล่งที่มาของภาพประกอบ ตารางประกอบที่นำมาอ้างอิง โดยพิมพ์ห่างจากชื่อภาพหรือเส้นคั่นใต้ตาราง

4. การพิมพ์เอกสารอ้างอิงท้ายบทความ

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบตัวเลขอยู่ในวงเล็บ เรียงตามลำดับการอ้างอิงที่ปรากฏในบทความ และนำมารวบรวมไว้ในรายการเอกสารอ้างอิงที่อยู่ท้ายเรื่อง รูปแบบของการอ้างอิงดังตัวอย่างต่อไปนี้

**Research articles**

Bodmeier R, Paeratakul O, Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms, *Int. J. Pharm.* 152 (1997) 17-26.

Banker GS, Peck GE, The new, water-based colloidal dispersions. *Pharm. Technol.* April (1981) 55-61.

### **Book chapters & Books**

Bodmeier R and Paeratakul O, Suspensions and dispersible dosage forms of multiparticulates. In Ghebre-Sellassie I (Ed.), Multiparticulate Oral Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Vol. 65), Marcel Dekker, New York, 1994, pp. 143-157.

### **Abstracts & Proceedings**

Paeratakul O and Bodmeier R, Microporous coatings prepared from aqueous latexes,

4th National Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, *Pharm. Res.* 6(9) (1989) S-102.

Bodmeier R and Paeratakul O, Process and formulation variables affecting the drug release from beads coated with aqueous ethyl cellulose latexes, Proceedings of the 10th International Pharmaceutical Technology Conference, Bologna, Italy, April, 1991.

### **Patents**

Higuchi T, U.S. Patent 4, 439, 196 (1984).

### **Others**

Pratt TA, Kuckelman JF. The learned intermediary doctrine and direct-to-consumer advertising of prescription drugs. (Accessed on Jun. 27, 2003, at [http:// www.thefederation.org/ documents/pratt.htm](http://www.thefederation.org/documents/pratt.htm))

ธีรพจน์ พักน้อย. พืชสมุนไพร. (สืบค้นข้อมูลวันที่ 7 ธันวาคม 2548, [http://www.med.tu.ac.th/ Department/ Herbs/main.html](http://www.med.tu.ac.th/Department/Herbs/main.html))

### **4. กิตติกรรมประกาศ**

กิตติกรรมประกาศ (acknowledgements) เพื่อกล่าวขอบคุณบุคคล หน่วยงาน สถาบัน ที่ได้ให้การสนับสนุนการวิจัย ควรอยู่ในหน้าสุดท้ายของเนื้อความ ควรระบุแหล่งทุนที่สนับสนุนงานวิจัยด้วย

## 5. ลิขสิทธิ์

ต้นฉบับที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นสิทธิ์ของ วารสารไทยเภัชขณินพนธ์ การนำข้อความใด ๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดของต้นฉบับไปตีพิมพ์ใหม่จะต้องได้รับอนุญาตจากเจ้าของต้นฉบับและวารสารนี้ก่อน

## 6. คำถามท้ายบท

กรณีเป็นบทความฟื้นฟูวิชาการทางเภสัชศาสตร์ต้องมีคำถามท้ายบท 10 ข้อ ตัวเลือก 5 ตัวเลือก / ข้อ พร้อมเฉลย

## การจัดส่งบทความ

ส่งบทความเป็นไฟล์ .doc 2007 ได้ที่ E-mail : [jiraporn.b@su.ac.th](mailto:jiraporn.b@su.ac.th)

นางสาวจิราพร บุญชู

งานการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เพล่งวิทยา”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

โทรศัพท์/โทรสาร 034-244462 และ 0811723236

สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมและดาวน์โหลดใบนำส่งบทความได้ที่ [wisdom.pharm.su.ac.th](http://wisdom.pharm.su.ac.th)

งานการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



## ใบนำส่งบทความเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ลงวารสาร

เรียน กองบรรณาธิการวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์

ข้าพเจ้า  นาย  นาง  นางสาว  อื่นๆ (โปรดระบุ).....

ชื่อ - สกุล.....

หมายเลขโทรศัพท์.....หมายเลขโทรสาร.....

Corresponding author, E-Mail .....

ตำแหน่งทางวิชาการ  ศาสตราจารย์  รองศาสตราจารย์  ผู้ช่วยศาสตราจารย์  อาจารย์

อื่นๆ (โปรดระบุ).....

สถานที่ทำงาน.....

หมายเลขโทรศัพท์.....หมายเลขโทรสาร.....

มีความประสงค์ขอส่งบทความ เรื่อง.....

ประเภทของบทความ  บทความวิจัย  บทความวิชาการ  บทความฟื้นฟูวิชาการ

กองบรรณาธิการสามารถติดต่อข้าพเจ้าได้ที่

สถานที่ทำงานตามระบุข้างต้น

สถานที่อยู่ดังต่อไปนี้

หมายเลขโทรศัพท์.....E-mail.....

### เงื่อนไขในการส่งบทความ

1.บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ถือเป็นสมบัติของวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์จะนำไปตีพิมพ์อีกไม่ได้ เว้นแต่ได้รับคำยินยอมจากกองบรรณาธิการ

2.ผู้นิพนธ์ให้คำรับรองว่าเป็นผู้นิพนธ์บทความนี้ โดยบทความที่ส่งมาเพื่อขอรับการพิจารณาต้องไม่รับการตีพิมพ์มาก่อน และผู้นิพนธ์หรือผู้ร่วมนิพนธ์ต้องไม่ส่งบทความเพื่อไปตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่นในเวลาเดียวกัน หากผลงานวิชาการมีเนื้อหา หรือข้อมูลวิจัยบางส่วนที่เคยตีพิมพ์ในรายงานการประชุม จะต้องมีส่วนเพิ่มเติมหรือขยายจากส่วนที่เคยตีพิมพ์และต้องมีคุณค่าทางวิชาการที่เด่นชัด

3.ผู้นิพนธ์ได้มีส่วนร่วมในผลงานของบทความนี้ มีส่วนร่วมในการจัดทำบทความ ตลอดจนได้ตรวจบทความนี้อย่างถี่ถ้วนและยินยอมที่จะให้ตีพิมพ์บทความนี้

4.ผู้นิพนธ์ยินดีให้กองบรรณาธิการและคณะกลั่นกรองและแก้ไขข้อความให้ถูกต้อง ตามหลักภาษาและความเหมาะสม

5.เนื้อหาและองค์ประกอบต่างๆในบทความต้องไม่ละเมิดลิขสิทธิ์ผลงานของผู้อื่น

6.ผู้นิพนธ์รับผิดชอบในเนื้อหาสาระ ความเห็นทั้งหมดที่ได้ปรากฏในบทความ

7. ผู้นิพนธ์สามารถเสนอรายชื่อผู้พิจารณาบทความได้ 2 ท่าน

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจเงื่อนไขดังกล่าวและยืนยันการส่งบทความเพื่อขอรับการตีพิมพ์

ลงชื่อ.....ผู้นิพนธ์ต้นฉบับ

(.....)

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....



ใบสมัครการเป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy)

ชื่อ-นามสกุลของผู้สมัคร.....  
ที่อยู่ เลขที่..... หมู่ที่..... ซอย..... ถนน..... แขวง/ตำบล.....  
อำเภอ/เขต..... จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์.....  
โทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวก ..... โทรสาร..... E-mail.....  
สถานที่ทำงาน.....

สมัครเป็นสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์

- ขอสมัครเป็นสมาชิก (200 บาท ต่อปี)
- ขอต่ออายุสมาชิก เลขที่สมาชิก.....

ที่อยู่จัดส่งวารสาร

- ตามที่อยู่ข้างต้น
- ที่อยู่ ดังนี้.....

ออกใบเสร็จรับเงินในนาม

- หน่วยงานข้างต้น
- อื่นๆ (ระบุ) .....

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร

(.....)

...../...../.....

รายละเอียดการชำระเงินและส่งใบสมัคร

- โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ประเภทบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8 พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3424-4463 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าสมัครสมาชิกวารสารไทยเภัชชนิพนธ์”)
- ส่งใบสมัครมาที่ เลขานุการคณะกรรมการจัดระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000 โทรสาร 0-3424-4462